

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 192

**HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE
PAR DEFICIT EN 17 HYDROXYLASE**

A propos d'une observation chez l'enfant

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Mai 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Patrick FEÏT

né le 8 Septembre 1947

à LYON 3^e (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 192

**HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE
PAR DEFICIT EN 17 HYDROXYLASE
A propos d'une observation chez l'enfant**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Mai 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Patrick FEÏT

né le 8 Septembre 1947

à LYON 3° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1985 - 1986

HYPERTENSIE SURRENALE CONGENITALE
PAR DEFICIT EN 17 HYDROXYLASE
A propos d'une observation chez l'enfant



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Mai 1986

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Pierre FÉL

né le 9 Septembre 1947

A LYON 3 (France)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Mr le Pr. D. GERMAIN
Premier Vice Président : Mr le Pr. E. ELBAZ
Deuxième Vice Président : Mr P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice Président : Mr H. BONNET, Etudiant.
Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE-BLANCHE	- Directeur : Mr le Pr. B. SALLE
ALEXIS-CARREL	- Directeur : Mr le Pr. C. GIROD
SUD-OUEST	- Directeur : Mr le Pr. J.M. ROBERT
LYON-NORD	- Directeur : Mr le Pr. J.P. GARIN

Biologie Humaine : Mr le Pr. J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences agrégé

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Pr. L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Pr. R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.

Mathématiques : Mr le Pr H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Pr. R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Pr. J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Pr. J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences agrégé

Observatoire de LYON : Mr le Pr. J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Mr le Pr. A. SARAZIN

Mécanique : Mr le Pr. J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Pr. B. POUVET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

A MON PÈRE, À MA MÈRE,

A UN FRÈRE,

A MES ENFANTS, STEPHANE ET THOMAS,

A MON ONCLE, À MON ONCLE,

A MES TANTE-MÈRES,

A MES GRANDS-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE ET BONNE FAMILLE,

A TOUTES MES AMIS.

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Assesseeurs : Monsieur le Professeur J. BERTRAND

Monsieur le Professeur agrégé J. TOURNIAIRE

Monsieur le Professeur agrégé M. DAVID.

A MON PERE, A MA MERE,

A MA FEMME,

A MES ENFANTS, STEPHANIE ET THOMAS,

A MA SOEUR, A MON FRERE,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MES GRANDS-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A NOS JUGES,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FRANCOIS,

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BERTRAND,

MONSIEUR LE PROFESSEUR Agrégé J. TOURNIAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Agrégé Michel DAVID,

Ils ont bien voulu accepter de juger ce travail, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT,

A MES COMPAGNONS DE LABEUR, ALAIN, BRUNO, MICHEL *et* PATRICK,

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT,

A TOUS CEUX DONT NOUS AVONS PU APPRECIER LES QUALITES
HUMAINES ET PROFESSIONNELLES : INFIRMIERES, PUERICULTRICES,
EXTERNES,

A TOUS CEUX DONT L'AIDE NOUS A ETE PRECIEUSE POUR LA REALI-
SATION DE CE TRAVAIL ET TOUT PARTICULIEREMENT MONSIEUR
LE DOCTEUR Louis DAVID *et* MONSIEUR LE DOCTEUR Léon SANN,

A TOUTE L'EQUIPE DE L'INSERM U₃₄ (Pr J. BERTRAND) DONT
NOUS AVONS APPRECIE LA COLLABORATION EFFICACE.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX,

EXTERNAT : MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUN,
MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHAUD
MONSIEUR LE PROFESSEUR PONT
MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GIRARD

INTERNAT : MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUN,
MONSIEUR LE PROFESSEUR VIALA
MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET
MONSIEUR LE PROFESSEUR GILLY
MONSIEUR LE DOCTEUR CHAZALETTE
MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCOIS
MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LARBRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE

- LE DEFICIT EN 17 α HYDROXYLASE -

P L A N

- INTRODUCTION

- RAPPEL BIOCHIMIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

I - Biosynthèse

II - Régulation de l'aldostérone

- A - Le potassium
- B - L'Angiotensine II
- C - L'ACTH
- D - Les Prostaglandines
- E - Conclusion

III - Explication physiopathologique du déficit en 17 α Hydroxylase

- LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

- OBSERVATION PERSONNELLE

I - Les méthodes de dosage

II - L'histoire clinique

III - Le bilan paraclinique général

IV - Le bilan surrénalien

- A - Le potassium
- B - Le sodium
- C - Les corticoïdes urinaires de base
- D - Les corticoïdes en C21 non 17 hydroxylés
- E - L'aldostérone
- F - La rénine
- G - Les glucocorticoïdes
- H - Les corticoïdes en C19
- I - Les stimulines hypophysaires

V - La perfusion de 17-hydroxyprégnénolone

VI - L'exploration anatomique des gonades

VII - La conduite du traitement

A - Les glucocorticoïdes

B - Les oestrogènes et les progestatifs

VIII - Résumé

- TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN 17 α HYDROXYLASE

I - L'étiologie

II - Le mode de début

III - La symptomatologie clinique

A - Les signes mineurs

1/ - L'aspect général

2/ - La croissance

3/ - L'âge osseux

4/ - Les signes osseux

5/ - Les épisodes infectieux

6/ - Les accidents hypoglycémiques

7/ - Les signes abdominaux

B - Les signes majeurs

1/ - L'HTA

2/ - L'hypokaliémie

3/ - L'anomalie des organes génitaux

a) Chez la fille

b) Chez le garçon

IV - La symptomatologie biologique

A - Les corticoïdes urinaires de base

B - Les corticoïdes en C21 non 17 hydroxylés

C - L'aldostérone et l'activité rénine plasmatique

D - Les glucocorticoïdes

E - Les corticoïdes en C19

F - Les stimulines hypophysaires

G - Les épreuves dynamiques

1/ - Test au métopyrone

2/ - Test à la gonadotrophine chorionique

3/ - Test à la testostérone

4/ - Test au synacthène

H - Les explorations particulières

V - Le traitement

1 - Les régimes hyposodés

2 - La spironolactone

3 - Le traitement freinateur

- le choix du glucocorticoïde freinateur
- La rapidité d'action
- La nécessité du régime désodé
- Les effets secondaires
- Les effets cliniques et électrolytiques
- Les effets sur les glucocorticoïdes et l'ACTH
- Les effets sur les corticoïdes en C21 non 17 hydroxylés
- Les effets sur l'activité rénine plasmatique et l'aldostérone
- La durée du traitement

4 - Le traitement substitutif

- Chez le garçon
- Chez la fille

5 - Conclusion

- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : Les hypokaliémies chroniques par hyperkaliurie

I - Sans HTA

II - Avec HTA

A - Les hyperaldostéronismes

- 1/ - Les hyperaldostéronismes secondaires
- 2/ - Les hyperaldostéronismes primaires

- Syndrome de Conn
- Syndrome de Sutherland

B - Avec diminution de la rénine et de l'aldostérone

- Déficit en 18 hydroxylase
- Déficit en 11 hydroxylase
- Intoxication à la glycérhizine
- Syndrome de Liddle
- Hyperproduction de minéralocorticoïde inconnu

C - Hypertension essentielle avec aldostérone plasmatique normale

CONCLUSION

- PRINCIPALES ABREVIATIONS UTILISEES DANS LE TEXTE -

ACTH	Adrénocorticotropin hormone
ADH	Anti Diurétique Hormone
DHA	Déhydroépiandrostérone
DOC	Déoxycorticostérone
ECG	Electrocardiogramme
F.O	Fond de l'oeil
FSH	Folliculo Stimuline Hormone
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
KGS	Corticoïdes cétogéniques
LEC	Liquide extra cellulaire
LH	Luteinizing Hormone
LH-RH	Luteinizing Hormone- Releasing Hormone
NF	Numération Formule
OGE	Organes Génitaux Externes
OGI	Organes Génitaux Internes
PBI	Protein Binding Ioding
PRA	Plasma Rénine Activity
TV	Toucher Vaginal
UIV	Urographie Intra Veineuse
17 OHCS	17 hydroxycorticostéroïdes
17 céto	17 cétostéroïdes
V.S.	Vitesse de Sédimentation
I.O.	Insuline Ordinaire.

- INTRODUCTION -

Le déficit en 17α hydroxylase, forme la moins commune des hyperplasies de la surrénale, est à plusieurs points de vue une maladie exceptionnelle :

- sa rareté puisque nous décrivons ici le quinzième cas de la littérature.

- sa possibilité de révélation précoce puisque notre observation est le premier cas pédiatrique décrit : il faut donc dorénavant y penser devant une HTA, même chez le jeune enfant, surtout si elle coexiste avec une hypokaliémie chronique, une absence d'apparition des caractères sexuels secondaires chez la fille, une ambiguïté sexuelle chez le garçon.

- sa physiopathologie simple découlant d'une bonne connaissance de la stéroïdogénèse ce qui avait amené VAN WYK et GRUMBACH (226) à élaborer de façon remarquable les caractères cliniques et biologiques de cette affection, de manière toute théorique, avant que BIGLIERI ne décrive le premier cas en 1966 (16).

Le découverte toutefois d'un hypoaldostéronisme avec rénine basse amène à réfléchir sur la régulation de l'aldostérone.

Cette rigueur physiopathologique doit par là même nous inciter à cerner les limites de cette maladie et d'en exiger des critères précis ; nous serons donc amené à discuter certains cas de la littérature décrits comme déficit en 17α hydroxylase mais qui ne nous paraissent pas compatibles avec ces critères.

- le déficit en 17α hydroxylase ne touche pas seulement la surrénale mais aussi les gonades. Il réalise ainsi de façon quasi expérimentale un déficit des corticoïdes en C19 permettant d'aborder les problèmes de différenciation sexuelle.

- enfin le rôle remarquable du traitement glucocorticoïde amenant à une amélioration de la T.A. est intéressant car il permet d'éviter les complications inhérentes à toute H.T.A., d'où l'intérêt accru d'un diagnostic précoce.

Cette affection décrite théoriquement par VAN WYK et GRUMBACH a donc été décrite pour la première fois par BIGLIERI en 1966 chez une femme. L'auteur en isole d'emblée les principaux caractères cliniques, biologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Ce n'est qu'en 1970 que M. NEW décrit le premier cas chez un garçon, révélant une nouvelle forme d'ambiguïté sexuelle (166).

Notre observation qui est donc le premier cas pédiatrique, insistera par conséquent sur la nécessité et la possibilité d'un diagnostic et d'un traitement précoces, tout en cernant les limites d'une telle affection. Nous nous efforcerons d'étudier celle-ci en tenant compte des observations de la littérature et des possibilités récentes d'investigation.

- RAPPELS BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES -

I - BIOSYNTHESE

La suite des réactions enzymatiques de la stéroïdogénèse est actuellement bien connue et nous nous bornerons d'en reproduire un tableau assez simple avec quelques remarques.

- La corticosurrénale est d'origine mésodermique comme les gonades, ce qui explique leurs nombreuses analogies.

- La surrénale est divisée en deux zones :

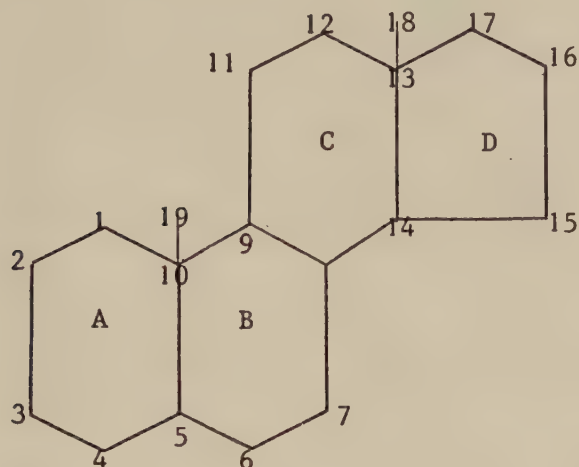
1/ - en zone glomérulée faite de grandes cellules avec noyau sombre et d'un cytoplasme lipidique pauvre avec de nombreuses mitochondries ; celle-ci est le seul site de biosynthèse de l'aldostérone, indépendant à l'état de base du contrôle par l'ACTH (STACHENKO et GIROUD (213) ; GRIFFITHS (93). Le concept d'une zone fonctionnelle limitée à la sécrétion d'aldostérone avait été élaboré, avant même la découverte de l'aldostérone, par SWANN (216). Celui-ci suggérait que "l'hormone du sel et de l'eau" était sécrétée par la zone glomérulée car l'hypophysectomie amenait la dégénération uniquement dans la zone interne sans altérer les caractères vitaux des régulations de l'eau et du sel de la surrénale. Cette conception fut confirmée par GREEP (94) et DEANE (64) ; EISENSTEIN et HARTROFT (69) montrent qu'après une déficience soignée chez le rat, la zone glomérulée augmente d'épaisseur en même temps que les capacités de la surrénale à produire l'aldostérone augmentent. Enfin, après séparation physique des deux zones par décapsulation (GIROUD) (89) on constate que la surrénale décapsulée produit peu ou pas d'aldostérone tandis que la capsule seule produit autant d'aldostérone que la surrénale complète. Or la capsule comprend la quasi totalité de la zone glomérulée et 20 % de la zone fasciculée. AYRES (6) en 1956 obtient des résultats identiques.

2/ - en une zone fasciculo-réticulée, avec cellules arrangées en longues colonnes claires et riches en cytoplasme lipidique : c'est le site de production des corticostéroïdes, y compris la corticostérone (SYMINGTON) (215) et des dérivés en C₁₉.

Cette zone est sous le contrôle de l'ACTH : après hypophysectomie on observe en effet une atrophie de la zone fasciculo-réticulée avec baisse de la production de cortisone et de corticostérone tandis que la zone glomérulée est sans modification ; à l'inverse après ACTH les concentrations lipidiques des cellules fasciculo-réticulées diminuent et on assiste à une libération des corticostéroïdes. Ainsi VISSER (229) a démontré que 80 % de la corticostérone peuvent être produits au niveau de la zone fasciculo-réticulée.



- Tous les stéroïdes proviennent d'un précurseur commun, le cholestérol, et ont un noyau identique perhydrocyclo-penténophénanthrène.



Si l'aldostérone et la corticostérone ont essentiellement une action minéralocorticoïde, cette fonction n'est pas exclusive, la corticostérone ayant aussi une activité glucocorticoïde. De même le cortisol dont l'action est essentiellement glucocorticoïde a également une activité minéralocorticoïde.

Tableau I

Activité minéralocorticoïde des différents stéroïdes (VISSER)

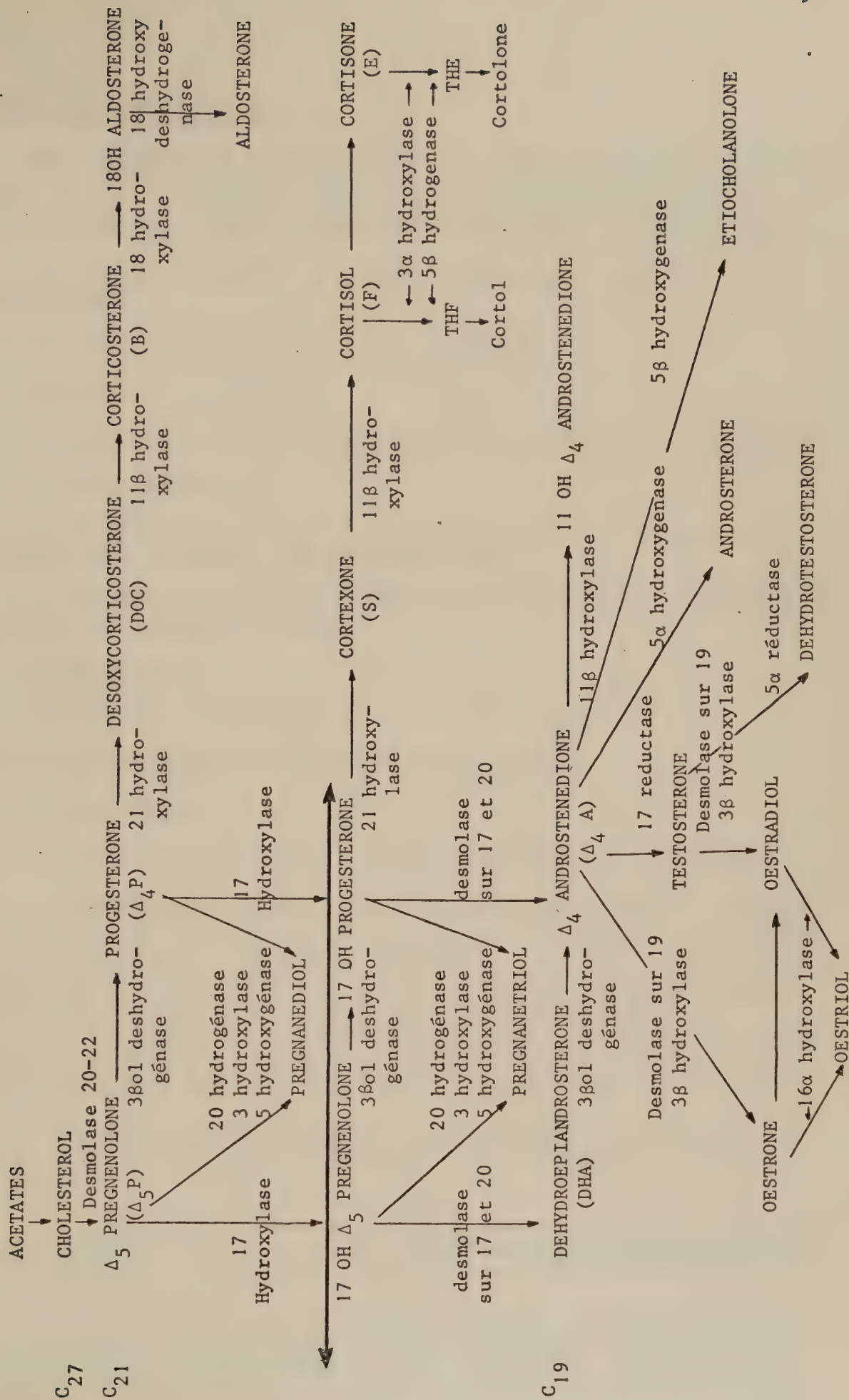
Stéroïdes	Activité
Cortisol	0,2
Cortisone	0,2
Aldostérone	100
Corticostérone	0,3
DOC	3

Tableau II

Activité glucocorticoïde des différents stéroïdes

Stéroïdes	Activité
Cortisol	100
Cortisone	80
Aldostérone	30
Corticostérone	50

Tableau III - STEROIDOGENESE



II - REGULATION DE L'ALDOSTERONE

Cette régulation de l'aldostérone reste encore et malgré la multitude de travaux qui lui est consacrée, mystérieuse en bien des points. Au fil de ces études, un certain nombre de facteurs sont apparus intervenir dans ces processus de régulation dans des conditions physiologiques ou pathologiques :

- les cations monovalents : sodium et potassium, ou encore ammonium, rubidium, césium ;
- les cations bivalents : calcium, magnésium ;
- l'ACTH ;
- les stéroïdes eux-mêmes : glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes ;
- l'angiotensine II ;
- ou encore la sérotonine, l'ouabaïne, l'héparine, en insistant sur le rôle récemment mis en évidence des prostaglandines.

En réalité, la régulation de l'aldostérone semble sous la dépendance de trois mécanismes régulateurs principaux :

- le potassium
- l'angiotensine II
- l'ACTH

les autres facteurs n'agissant que par leur intermédiaire.

A - Le potassium

1/ - Le rôle du potassium dans la régulation de l'aldostérone

La responsabilité du potassium est envisagée depuis les travaux de MULLER (157) sur les modifications de la balance potassique, travaux confirmés et complétés par la suite (GANN (82); VEYRAT (228) ; et BRUNNER (41) : en effet l'adjonction de potassium stimule la sécrétion d'aldostérone. Parallèlement, LUETSCHER (140) et LARAGH (126) observent qu'une charge potassique provoque une excrétion accrue des métabolites urinaires de l'aldostérone. Et à la suite des travaux de J.O. DAVIS (60) et BLAIR WEST (29) (30), on envisage l'action directe du potassium plasmatique sur le cortex surrénal, cette action étant effective même à de très faibles concentrations.

Depuis, une multitude de travaux sont consacrés à l'action du potassium sur la régulation de l'aldostérone, rôle qui apparaît de plus en plus important :

- CANNON (43) en 1966, à l'issue de remarquables travaux, démontre que l'administration de potassium chez le sujet normal provoque une augmentation de la production d'aldostérone ; une déplétion potassique au contraire déprime cette production. L'auteur, surtout, constate que cette charge potassique est d'autant plus efficace que la sécrétion d'aldostérone est déjà stimulée par un autre facteur (HTA, tubulopathie, déplétion sodée) : ainsi, la production d'aldostérone est quadriplée par la charge potassique, chez un sujet normal en déplétion sodée.

- DLUHY (66) en 1972, montre cependant que quel que soit le régime sodé, une charge potassique provoque une augmentation de la sécrétion d'aldostérone indépendamment de la variation des autres facteurs.

L'activité rénine plasmatique, l'ACTH et la natrémie n'étant pas modifiées, on en conclut à une action directe du potassium sur le cortex surrénal.

- Toutefois, l'effet de la charge potassique sur la sécrétion d'aldostérone est transitoire : après une charge potassique per os, la montée de la sécrétion d'aldostérone apparaît après trente à soixante minutes puis revient à des taux de base après deux heures (SCHOLER) (203).

2/ - Le mode d'effet du potassium

Le mode d'effet du potassium, celui-ci agissant directement sur le cortex surrénal, semble admis aujourd'hui : en effet, MULLER (157) suggérait l'intervention de la balance sodée qui répondait aux variations de la balance potassique en vertu des variations inverses du sodium et du potassium (BUNGE 42) ; pour cet auteur, c'est en modifiant les volumes vasculaires par l'intermédiaire de la balance sodée qu'agissait le potassium.

En fait, cette hypothèse est aujourd'hui abandonnée : le potassium stimule aussi l'aldostérone chez l'animal néphrectomisé (DAVIS 56) et ce rôle direct du potassium sur le cortex surrénal est prouvé par les travaux de MULLER (162-161), KAPLAN (115) et HANING (102).

Ceci rejoint les conclusions de DLUHY dont nous avons parlé plus haut. D'autre part, BAYARD (12) en 1971, met en évidence cette action directe du potassium chez des sujets anéphriques : en effet, chez ces sujets l'aldostérone est plus élevée au troisième ou quatrième jour après dialyse qu'au premier jour ; pourtant le sujet ayant pris du poids, ce qui implique une rétention d'eau et de sodium, on devrait attendre plutôt une baisse de l'aldostérone. L'aldostérone ne répond donc pas, en l'absence de rein, à la régulation volémique ; par contre, il existe une nette corrélation entre l'aldostérone plasmatique et la kaliémie : le rôle du potassium est donc primordial et peut-être même unique en l'absence du rein ; son action est directe sur le cortex surrénal (Mc CAA (141) ; WALKER (230).

3/ - Le mode d'action du potassium

Le potassium, agissant par un effet physiologique direct sur le cortex surrénal (URQUHART (223) ; FUNDER (79), n'agit probablement pas seulement par l'intermédiaire de la kaliémie : en effet, après une charge potassique on peut observer une augmentation de la production d'aldostérone en dépit d'une kaliémie stable.

BAUMBER (10) en 1971 montre alors une augmentation sélective du contenu surrénalien en potassium après stimulation que ce soit par ACTH, angiotensine II ou potassium : donc les cellules surrénaliennes accumulent le potassium et stimulent directement l'aldostérone. Le rôle de ce potassium intracellulaire est confirmé par les travaux de BOYD (34) qui montre que l'effet de K^+ sur l'aldostérone nécessite $Na - K - ATP$ ase. Tous les facteurs qui favorisent l'accumulation cellulaire de potassium favorisent donc la sécrétion d'aldostérone (LARAGH 125).

Ces faits suggèrent que le régulateur principal de la production d'aldostérone est le potassium intracellulaire ; le site d'action du potassium intracellulaire semble être $3'5'$ AMP cyclique.

Il faut toutefois signaler que certains auteurs insistent sur le rôle du potassium extracellulaire (DLUHY (66), COOKE (52) et très récemment HIMATHONGKAM montre des variations de l'ordre de 50 % de l'aldostérone plasmatique sans variations des balances potassiques, mais avec des variations minimales de la kaliémie de 0,2 meq/l.

4/ - Les interactions

Elles sont nombreuses :

a) - avec l'ACTH :

- . puisque la réponse à l'ACTH est accrue lors d'un apport potassique (WILLIAMS 234) et réduite lors d'une déplétion potassique (MULLER et HUBER 165).
- . puisque la charge potassique a une activité plus forte après stimulation par ACTH (CANNON 43).

b) - avec le sodium, par l'intermédiaire de la pompe à sodium dépendant de l'activité Na-K-ATP ase (BOYD (33) : il y a des variations inverses Na-K (BLACK et MILNE (24) et chez l'homme une privation sodée modérée produit une balance potassique positive (LARAGH (125).

c) - avec les glucocorticoïdes, puisque l'administration de fortes doses de glucocorticoïdes provoque une diminution de la sécrétion d'aldostérone en particulier chez les sujets en déficit sodé (SPACK 210 et MULLER (162) ; cette action serait indépendante de la freination d'ACTH : NEWTON et LARAGH (173) suggèrent la possibilité d'une perte de potassium induite par les glucocorticoïdes (BARTTER et FOURMON (8) ; LIDDLE (131).

d) - avec le système rénine-angiotensine puisque la stimulation d'aldostérone par une charge potassique est plus forte lorsque la surrénale est déjà stimulée par l'angiotensine II (CANNON (43) : en clinique, il est ainsi connu que la réponse au potassium est plus grande dans les HTA malignes et les maladies rénales, ou le système rénine-angiotensine est stimulé (BROWN 37).

- et puisque la déplétion potassique bloque pratiquement l'action de l'angiotensine II (CANNON (43) et LARAGH (125).

B - L'angiotensine II

1/ - Le rôle du système rénine-angiotensine

Bien que suggéré dès 1898 par TIGERSTEDT et BERGMAN, le rôle de ce système n'a véritablement été admis qu'après la communication de GENEST (86) à Montréal en 1968.

Les travaux de DAVIS (56-57), BLAIR-WEST (30) et GANONG (83) mettent en évidence le rôle du rein dans la réponse de l'aldostérone à divers stimuli, en particulier les variations de la kaliémie et des balances sodées.

Actuellement le rôle primordial de ce système est admis par tous les auteurs (178).

. La rénine est un enzyme protéolytique produit sous l'influence de divers stimuli par des cellules juxta glomérulaires du rein.

. Cet enzyme clive son substrat, l'angiotensinogène, synthétisée par le foie qui se trouve dans le plasma dans la fraction α_2 globuline pour produire un décapeptide, l'angiotensine I.

. Au niveau du poumon un dipeptidylcarboxypeptidase enlève le carboxyl terminal His-Leu pour donner un octopeptide, l'angiotensine II.

. C'est cet angiotensine II qui stimule la production d'aldostérone.

Ainsi, LARAGH (124) et GENEST (86) montrent que PRA en libérant l'angiotensine II provoque une sécrétion d'aldostérone par la surrénale.

A noter que pour M.le Pr.R.FRANCOIS la rénine aurait par l'intermédiaire de l'ACTH une action sur la production de cortisol et ses dérivés, mais aucun travail ne permet pour l'instant de l'affirmer.

2/ - Le mode d'effet de l'angiotensine II

Après les études de GANONG, DAVIS et BLAIR-WEST, nous savons que l'angiotensine à faible dose peut augmenter la sécrétion d'aldostérone et accroître le contenu de la surrénale en aldostérone.

a) - l'angiotensine II peut avoir par elle-même, dans certaines circonstances, un effet direct natriurétique sur le rein (GROSS (98), BROWN (36), et pourrait expliquer ainsi les modifications de sécrétion d'aldostérone. En fait, les injections d'angiotensine II stimulent la sécrétion d'aldostérone indépendamment de la balance sodée (BIRON 21).

b) - l'action de l'angiotensine II est directe, indépendante de son action hypertensine puisqu'elle agit à des doses non pressives. Ainsi peut-on noter l'action de l'inhibiteur de l'angiotensine II qui inhibe son effet hypertenseur sans modifier son action sur l'aldostérone (KEIM (117) MILLER (149), DAVIS J.O. (59).

c) - l'action de l'angiotensine II est rapide, sélective, sans effet sur le cortisol ou la corticostérone (BLAIR-WEST (28) ; MULLER (163) ; AMES (3). Des injections chroniques d'angiotensine II provoquent une augmentation du volume de la zone glomérulée sans modifier la zone fasciculée ou réticulée (MARX (144).

d) - en fait l'action de l'angiotensine est expliquée par son action directe sur le cortex surrénalien. BAUMBER (10) a montré une augmentation significative du potassium intrasurrénalien après stimulation par l'angiotensine II.

Cette réponse est rapide, survenant dix minutes après l'ingestion puis restant parallèle au taux veineux d'angiotensine II ; après la fin de la perfusion d'angiotensine II, le taux se maintient dix minutes puis chute (SCHOLER (203).

e) - il existerait un feed-back négatif d'angiotensine II sur PRA (VANDER (224).

3/ - Les facteurs de contrôle de la mise en jeu de la rénine

Ce sont : la balance potassique (BROWN 37), la quantité de sodium délivrée à la macula densa du tubule distal (THURAU (218), le changement des pressions artérielles (TOBIAN (219) et des volumes liquidiens extracellulaires (VANDER (224). DAVIS (56) en a fait une revue récente.

La mise en jeu de cette régulation se fait :

- soit à partir de l'artériole afférente du glomérule, véritable volorécepteur sensible aux variations de volume vasculaire efficace.

- soit à partir de la macula densa du tubule sensible à la concentration en sodium de l'urine intratubulaire comme le montrent les travaux de FREEMAN (76).

a) - Il semble actuellement évident que les altérations de la balance sodée passent par le système rénine-angiotensine (GROSS (97 - 98) ; GANONG (83)).

Depuis 1956 (ROSENFELF) (187), on sait qu'il se produit une élévation de la sécrétion d'aldostérone lorsque la concentration sodée du liquide de perfusion est diminuée et cela indépendamment des variations de la kaliémie.

- . Une déplétion sodée provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine (BROWN (38) et d'angiotensine (SCORNICK (204) et diminue la dose d'angiotensine exogène nécessaire pour obtenir une réponse d'aldostérone (OELKERS (177)).

- . L'administration de sodium per os ou intraveineux diminue la sécrétion d'aldostérone (DUNCAN (68), WILLIAMS (234), ce que confirment les travaux de MICHELAKIS (148) et KEM (118). En 1972, WILLIAMS montre un parallélisme entre les variations d'aldostérone et de l'activité rénine plasmatique : il apporte la confirmation que le système rénine-angiotensine est le facteur dominant de la sécrétion d'aldostérone chez des sujets normaux en déplétion sodée.

- . En clinique, il existe de nombreuses corrélations, où la perte de sodium est un stimulant efficace de la production d'aldostérone ; ce déficit augmente la sensibilité de la zone glomérulée aux autres stimulants (potassium, ACTH).

Le rôle freinateur des minéralocorticoïdes sur la sécrétion d'aldostérone passe probablement par le mécanisme régulateur rénine-angiotensine par l'intermédiaire de la rétention sodée : ainsi une hyperproduction d'aldostérone provoque une diminution de la sécrétion contralatérale (CONN (51), BIGLIERI (16) et CONN a mis en évidence dans ces syndromes une PRA en permanence diminuée ; après exérèse de l'adénome l'inertie du système rénine-angiotensine est longue à disparaître.

De même, l'administration d'acétate de DOC plusieurs semaines, provoque une nette baisse d'aldostérone (BIGLIERI (17) et on note alors une chute de sécrétion de rénine ; cette chute est prévenue par un déficit sodé.

b) Les variations de la volémie jouent aussi un rôle important dans ce système rénine-angiotensine.

- . Une déperdition sanguine brutale provoque une augmentation de la sécrétion d'aldostérone ; celle-ci ne se produit pas chez le néphrectomisé.

Chez les sujets anéphriques de BAYARD (12), l'aldostérone augmente au troisième ou quatrième jour après hémodialyse : or, il y a indiscutablement une prise de poids avec rétention de sodium ; ainsi en l'absence du rein il n'y a plus de régulation de la volémie sur PRA.

- . Les variations des sécrétions d'aldostérone en fonction des attitudes staturales traduisent aussi l'influence de la volémie (BALIKIAN (7)).

Les taux de PRA, angiotensine II et aldostérone sont plus élevés après deux heures de position debout ; au contraire, chez les sujets anéphriques de BAYARD (12) il n'y a pas de variations aux changements posturaux.

Toutefois cette stimulation posturale est inhibée lors du déficit sodé (COHEN (46)).

En 1972, KATZ (116) démontre que l'action stimulante de ces changements posturaux peut inhiber un deuxième stimulus lui succédant immédiatement.

. Le rôle de l'ADH et de l'adrénaline intervient probablement par ce processus.

- .. l'adrénaline provoquant une vasoconstriction augmente la sécrétion d'angiotensine et donc d'aldostérone.
- .. l'ADH a son rôle mis en évidence dans le syndrome de SCHWARTZ-BARTTER où l'hypersécrétion s'accompagne d'une hyperhydratation avec hypoosmolarité sanguine et où on constate des taux abaissés de PRA et angiotensine II. ADH inhibe la sécrétion de rénine et pour certains par une action directe sur les cellules juxtaglomérulaires (205 bis).

c) - La balance potassique peut intervenir sur l'activité rénine plasmatique et l'on citera surtout les travaux de BRUNNER (41).

- .. l'administration de potassium déprime PRA
- .. la déplétion potassique stimule PRA.

d) - L'activité rénine plasmatique semble avoir un rythme nycthéral avec maximum à 8 heures, mais ni NEWTON (173), ni SPARK (210-211) ne retrouvent d'effet de l'ACTH sur PRA ou bien alors à des doses pharmacologiques (KATZ (116)).

Toutefois, KEM (118) affirme une élévation de PRA sous stimulation d'ACTH chez un sujet en régime désodé.

Il semble donc évident que le rôle du système rénine-angiotensine est capital dans la régulation de l'aldostérone et BINNION (19) émettait l'hypothèse "que l'action du système rénine-angiotensine est le mécanisme primaire amenant à l'hyperaldostéronisme durant une déplétion sodée".

C - L'ACTH

1/ - Le rôle de l'ACTH

Le rôle de l'ACTH dans la régulation de l'aldostérone reste aujourd'hui encore discuté et de nombreux travaux s'attachent actuellement à en préciser le mécanisme.

Tandis que la biosynthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes est presque exclusivement sous la dépendance d'ACTH, la production d'aldostérone est beaucoup moins dépendante de cette corticotrophine hypophysaire ; une élévation de la sécrétion de cortisol ou corticostérone due à une sécrétion excessive d'ACTH endogène ou à une médication à long terme avec ACTH exogène, peut n'être accompagnée d'aucune modification de l'aldostérone.

Toutefois, certains faits semblent suggérer que l'ACTH peut affecter la production d'aldostérone : ainsi le rôle du stress ou l'action d'une infusion d'ACTH sous déplétion sodée (VENNING (227) ; MULLER (158) ; TUCCI (222) SCHOLER (203) ; dans le même sens vont les travaux de LIDDLE (134), où l'hypophysectomie diminue la sécrétion d'aldostérone.

Cependant il semble bien qu'il faille, pour produire une augmentation significative de la production d'aldostérone, utiliser des doses d'ACTH beaucoup plus importantes que pour stimuler le cortisol et la corticostérone (FORSHAM (74) ; BLEDSOE (31)).

2/ - Les modalités d'action de l'ACTH

Le rôle de l'ACTH semble donc indiscutable mais dans quelles conditions peut-il agir ?

- à doses supraphysiologiques comme le démontrent indiscutablement les travaux précédents et ceux de MICHELAKIS (148). Ainsi l'action d'une perfusion d'ACTH à fortes doses (SCHOLER (203) provoque une augmentation de la sécrétion d'aldostérone très rapidement, dans les dix premières minutes ; toutefois, cette stimulation est de courte durée et dès la trentième minute, on voit les taux commencer à diminuer.

BEITINS (13) montre aussi que malgré une stimulation répétée toutes les six heures d'ACTH, la sécrétion d'aldostérone n'est maintenue à des taux élevés que pendant vingt-six heures.

D'après SPARK (209), cette chute secondaire d'aldostérone est due à l'action de l'ACTH sur les minéralocorticoïdes ACTH-dépendant : ceux-ci sécrétés en excès diminuent donc PRA et aldostérone. Effectivement chez les sujets néphrotiques de BEENRAD (14) où PRA et aldostérone sont à des taux élevés, l'administration d'ACTH provoque la chute de ceux-ci.

- à doses physiologiques, mais en régime de restriction sodée, l'ACTH peut indiscutablement agir sur la sécrétion d'aldostérone (RAYFIELD (184), SPARK (210-211)).

MULLER (162) a ainsi observé que l'administration de dexamethanone freine la production d'aldostérone ; cliniquement, il existe de même des HTA, ACTH dépendantes avec hyperaldostéronisme, freinables par les glucocorticoïdes.

- dans les conditions physiologiques normales le rôle de l'ACTH semble être mis en évidence par la constatation d'un cycle nyctéméral de l'aldostérone (WILLIAMS (233) ; DLUHY (67), avec maximum à huit heures : celui-ci semble le reflet de l'ACTH.

Les travaux très récents de NICHOLLS (175) montrent que chez des sujets normaux avec régime normal, l'administration de faibles doses d'ACTH correspondant à celles sécrétées par la glande pituitaire (GALLACHER (80) provoquent une vigoureuse élévation d'aldostérone plasmatique ; durant cette période, ni l'angiotensine II, ni la kaliémie n'étant modifiées, l'ACTH agirait directement sur la zone glomérulée.

Ces faits viennent donc renforcer les observations de KEM (118) et KATZ (116), affirmant que l'ACTH peut en partie moduler la libération d'aldostérone.

Au total, plus que l'action isolée de l'ACTH, il semble qu'il faille tenir compte du rapport ACTH/rénine, seule une rénine élevée ou à la rigueur normale permettant l'effet de l'ACTH sur la sécrétion d'aldostérone : ainsi la réponse de l'aldostérone à l'ACTH est nettement accrue en déplétion sodée (VENNING (227) - TUCCI (222) - SCHOLER (203)).

3/ - Le mode d'action de l'ACTH

Depuis une décade, une somme considérable de travaux sur le mode d'action de l'ACTH basés sur la théorie de HAYNES et BERTHET s'accumulent : ceux-ci émettaient l'hypothèse que le cycle AMP imitait l'effet de l'ACTH in vitro et in vivo (IMURA (108) ; NEY (174) ; de même NADPH produit une stimulation de la corticostéroïdogénèse parallèle à celle produite par l'ACTH (KORITZ (121)).

Ceux-ci sont actuellement résumés dans les récents travaux de SAEZ et coll. (195) : le rôle essentiel de l'ACTH dans la surrénale humaine pour la production de glucocorticoïdes et androgènes ayant été démontré par ROSENFELD et HELMAN (187), le premier mécanisme détectable de l'action de l'ACTH est la liaison de cette hormone avec un récepteur spécifique (LEFKOWITZ (130) - HOFMAN (105) ; cette interaction provoque la stimulation de l'adénylcyclase responsable de l'élévation des taux intracellulaires d'AMP cycliques (GRAHAME) (93) ; restent alors de nombreux points d'interrogation sur l'étape suivante mais quels qu'en soient les mécanismes GILL (88) a prouvé que ce nucléotide cyclique stimule la stéroïdogénèse. On ne peut évoquer ce rôle de l'AMP cyclique sans citer les remarquables travaux de l'équipe de SUTHERLAND (186 bis).

Tout récemment, les travaux de FINN (72), HOFMANN (105), étudiant les relations entre la structure et la fonction de l'ACTH montrent que l'ACTH peut être divisée en deux séquences polypeptidiques ayant chacune une fonction différente : l'une assure la liaison avec le récepteur spécifique, l'autre est le support de l'activité biochimique. L'ACTH comporte une suite de 39 acides aminés, où seule la fraction 1-24 est active : la séquence d'acides aminés II à 24 (comportant le C terminal) assure la liaison mais n'a pas d'action biologique (SHARMA (206) et FINN (72) ; la séquence N terminale (soit les acides aminés I à 10) comporte l'activité biologique mais n'a qu'une très faible affinité de liaison.

Toutefois, SAEZ et DAZORD (198) puis MORERA (156) montrent que dans la surrénale normale l'affinité de liaison 125 I-ACTH 1-24 est dix fois plus forte que 125 I-ACTH 11-24 et que ACTH 1-10 déplace le lien 125 I-ACTH 1-24 mais non 125 I-ACTH 11-24 : ils en concluent l'existence dans la surrénale normale de deux sites de liaison distincts pour l'ACTH : Un pour la séquence I-10, l'autre pour la séquence 11-24. Bien qu'aucune action biologique n'ait jamais été décrite pour la fraction 11-24, celle-ci pourrait jouer un rôle en augmentant l'affinité de l'ACTH et permettant à la séquence 1-10 d'occuper un second site ; c'est seulement lorsque ce second site est occupé que l'adénylcyclase est alors stimulée responsable de l'élévation des taux d'AMP cycliques intracellulaires. L'AMP cyclique est le point de départ des réactions suivantes et agirait sur la desmolase.

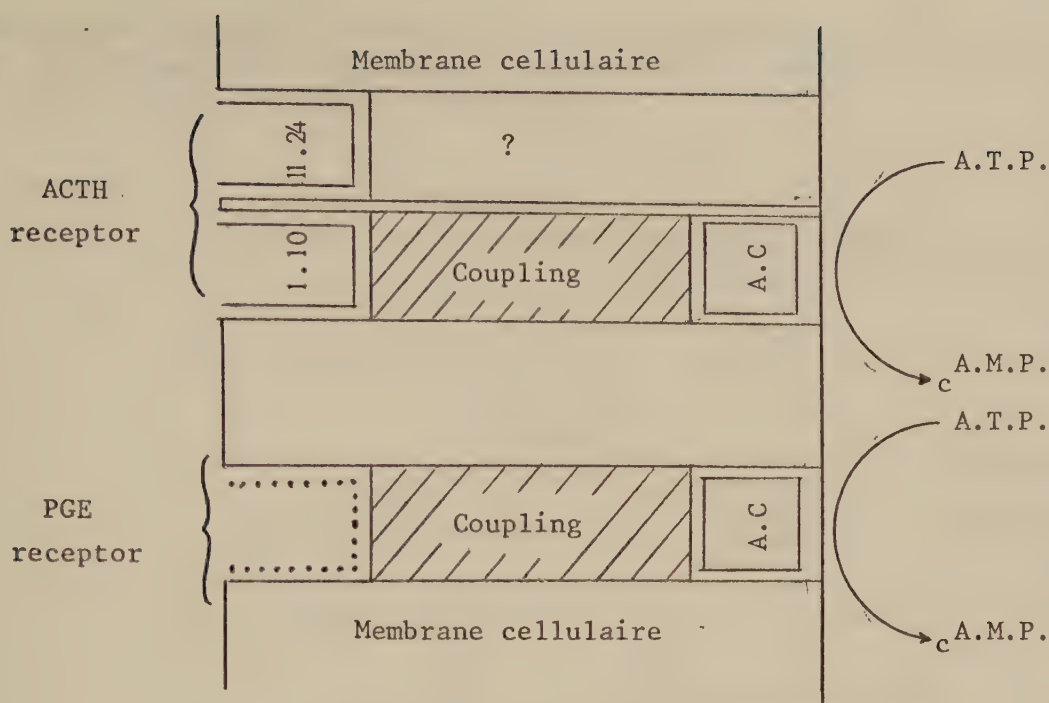


Schéma I d'après SAEZ et coll.

D - Les prostaglandines

Il apparaît de plus en plus que leur rôle doit être pris en considération. Les récents travaux de SAEZ (194) en particulier avec la prostaglandine E1 montrent une action proche de l'ACTH avec une action sur l'adénylcyclase.

Le rôle de ces facteurs récemment mis en valeur (LEE (127-128) et ZIN (237) et HIGGINS (103) demande à être précisé lors de prochains travaux.

E - Conclusion

Par conséquent de nombreux facteurs stimulent la production d'aldostérone dans des conditions in-vitro mais in-vivo on ne retient en fait que l'action de trois régulateurs principaux :

- le potassium
- l'angiotensine II
- l'ACTH à un degré moindre,

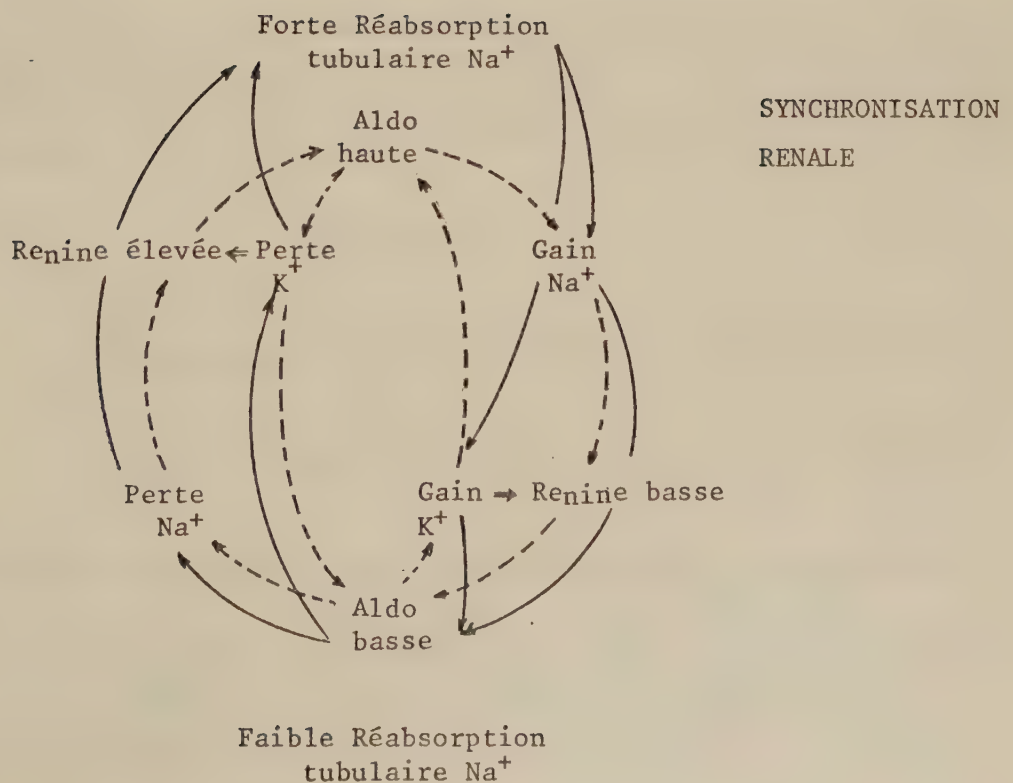
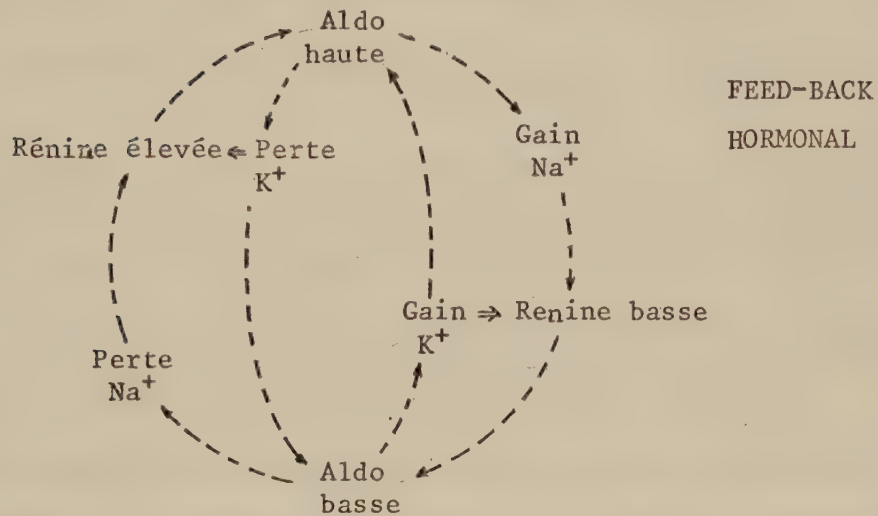
les autres facteurs agissant indirectement par leur intermédiaire. Leurs niveaux d'action sont précoces, au niveau de la membrane cellulaire par transformation de cholestérol en prégnénolone.

Certains auteurs émettent l'hypothèse d'autres facteurs stimulant encore inconnus et FARREL (70) propose le terme "d'adrénoglomérulotropins" pour désigner une hypothétique hormone d'origine diencéphalique ou pinéale qui contrôlerait cette sécrétion.

En fait, si la prépondérance du système rénine-angiotensine semble aujourd'hui admise, il ne faut pas minimiser le rôle du potassium, certains faits ne pouvant s'expliquer que par son existence. LARAGH (123-125) insiste bien sur cette intrication des deux mécanismes régulateurs avec rôle subtil mais

important du potassium : ensemble avec l'angiotensine il établit un double système de feed-back qui régularise l'homéostasie du sodium et du potassium par le contrôle de la sécrétion d'aldostérone.

Schéma II -
Régulation de l'aldostérone selon LARAGH



Les composés B et DOC sécrétés à des taux importants ont alors une action minéralocorticoïde importante comme l'ont démontrée les travaux de SPARK et DALE (210) et de HORKY (107). C'est ainsi que l'on observe :

- une fuite potassique urinaire avec hypokaliémie et alcalose métabolique. Cette hypokaliémie ne peut expliquer la baisse de PRA : en effet PRA est augmenté au cours de la déplétion potassique. Par contre, l'hypokaliémie, par action directe du potassium sur la corticosurrénale peut, dans une certaine mesure, être incriminée dans la genèse de l'hypoadostéronisme.

- une rétention sodée

- . C'est le phénomène décisif dans la création de l'HTA (COLEMAN) (48) indépendamment du taux de rénine plasmatique.

Effectivement, dans le syndrome de CONN, l'HTA s'accompagne d'une PRA basse mais d'une rétention sodée due à l'hyperaldostéronisme primaire.

De même, d'après JOSE et KAPLAN (109), 20 % des hypertendus ont une PRA basse, ce que confirment les études de CHANNICK (45). Par contre, il y a une nette anomalie du métabolisme du sodium : le sodium échangeable est plus élevé (WOODS) (235) et l'excrétion urinaire de sodium plus faible.

C'est donc la rétention de sodium qui est responsable de l'HTA et comme le faisait remarquer LARAGH (122), ce qui compte ce n'est pas PRA isolément mais le rapport Na_E/PRA .

- . C'est cette rétention sodée qui intervient, au même titre que l'expansion du volume plasmatique, pour déprimer le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ce même phénomène se rencontre au cours des épreuves de charge en sodium (WILLIAMS) (233).

Expérimentalement, BIGLIERI (16) provoque par injection d'ACTH à doses pharmacologiques une élévation de l'élimination urinaire de THB et THDOC tandis que l'aldostérone diminue.

Si actuellement, à la suite de GOLDSMITH (91) puis N. NEW (166), les auteurs sont d'accord pour admettre l'action freinatrice sur le système rénine-angiotensine due à l'hypersécrétion de DOC et B, pendant longtemps ces constatations surprenantes avaient laissé perplexe ; en effet, l'aldostérone qui ne nécessite pas la 17 hydroxylation devrait avoir un taux de production élevé. C'est pourquoi, BIGLIERI avait émis l'hypothèse d'un déficit associé en 18 hydroxylase interdisant la transformation de corticostérone en aldostérone.

En faveur de la première hypothèse aujourd'hui admise par tous, on retient surtout :

- .. un facteur négatif : le test à l'ACTH provoque une nette élévation de l'aldostérone plasmatique, excluant ainsi la possibilité d'un déficit en 18 hydroxylase.
- .. un facteur positif : le rôle de la dépression du système rénine-angiotensine est affirmé par la constatation, après traitement freinateur, d'un retour à des taux plus élevés de la rénine plasmatique et de l'aldostérone.

C - Le traitement freinateur avec la dexaméthasone ou d'autres glucocorticoïdes agit sur le feed-back en réduisant la sécrétion de l'ACTH. Ce dernier, ne stimulant plus la zone fasciculée, on assiste à une diminution de la sécrétion de DOC et B et donc de l'HTA et des troubles électrolytiques.

Dans ces conditions, on devrait assister à un retour à des taux normaux de PRA et d'aldostérone ; or ceci ne paraît pas constant ou du moins,

apparaît après un intervalle de temps très variable. Peut-être faut-il incriminer l'inertie de l'appareil juxta-glomérulaire et de la zone glomérulée après une longue période d'inhibition ; cette non réponse peut être comparée à celle observée dans l'hyperaldostéronisme primaire après ablation de l'adénome.

- LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE -

I - BIGLIERI (16) en 1966, décrit la première observation chez une femme de 35 ans : elle était née à terme, au décours d'une grossesse normale.

- Dès les premières années de sa vie, on note de nombreux épisodes bronchitiques et infectieux dont une infection à Influenza qui nécessita l'hospitalisation et amena le décès de sa soeur (11 mois) et de sa mère (29 ans).

A l'âge de 9 ans, à l'occasion d'un nouvel épisode infectieux, elle présente un tableau comateux qui cède au glucose I.V ce qui fait poser le diagnostic d'hypoglycémie sans preuve biologique.

Même tableau un an après.

A 10 ans, amygdalectomie avec vomissements post-opératoires amenant à une nouvelle hospitalisation.

- A 16 ans, absence de développement des caractères sexuels secondaires, aménorrhée primaire et découverte d'une HTA à 15/10 puis 18/13.

. le traitement substitutif hormonal provoque une menstruation artificielle mais pas de développement mammaire ;

. le traitement symptomatique de l'HTA est sans effets et à 27 ans la TA est à 18/12 : UIV normale, pas d'anomalie des catécholamines.

- A 34 ans, apparition d'épisodes de faiblesse musculaire traduisant une hypokaliémie.

- Finalement le diagnostic est porté à 35 ans :

. TA à 22/14 debout, à 19/12 couché ;

F.O avec rétrécissement artériolaire mais pas d'hémorragie ou exsudat ;

H.V.G. à l'E.C.G. - pas de cardiomégalie ou souffle.

. Absence de caractères sexuels secondaires : seins prépubères, pas de pilosité pubienne ou axillaire ;

O.G.E. infantiles.

. hypokaliémie (2,7 à 3,2 meq/l) avec signes classiques à l'E.C.G.

. Alcalose métabolique (pH = 7,52 - CO_2 = 29 à 32 meq/l).

- Le bilan endocrinien (cf. tableaux XV à XIX) objective :

. une élévation de la DOC et corticostérone et de leurs métabolites, alors que la progestérone est normale.

. une diminution et même une absence de tous les composés C21 dérivant de la 17 hydroxyprogestérone : cortisol, composé S et leurs métabolites.

. un abaissement considérable du taux de sécrétion de l'aldosté-

rone avec absence d'activité rénine plasmatique même après 4 jours de diète sodée.

- . des taux sanguins et urinaires très bas des composés C19, C18 et de leurs dérivés : DHA, androstérone, étiocholanolone, testostérone et oestrogènes.

- . des taux très élevés des stimulines hypophysaires ACTH ou FSH.

- Les modifications de la balance potassique ou sodée à un régime normosodé ou hyposodé sont étudiées : le régime hyposodé entraîne une positivation de la balance potassique avec augmentation de la kaliémie et diminution de l'activité minéralocorticoïde (THDOC) mais reste sans effet sur la TA.

- Les épreuves dynamiques :

- . la perfusion continue d'ACTH (40 u pendant 12 heures, durant cinq jours) n'apporte aucune modification des taux de sécrétion de corticostérone ou l'aldostérone ni du cortisol ou ses métabolites.

- . une épreuve à la métopyrone provoque une diminution des taux de corticostérone mais négative la balance potassique.

- . un traitement avec DOC accentue l'hypokaliémie et entraîne une rétention sodée.

- Un traitement avec la dexaméthasone (0,5 mg toutes les douze heures) est suivi en moins de huit jours :

- . d'une normalisation de la TA

- . d'une diminution du taux de corticostérone plasmatique et de THDOC

- . mais sans modification de l'aldostérone

- . tandis que la balance potassique devient positive avec augmentation de la kaliémie

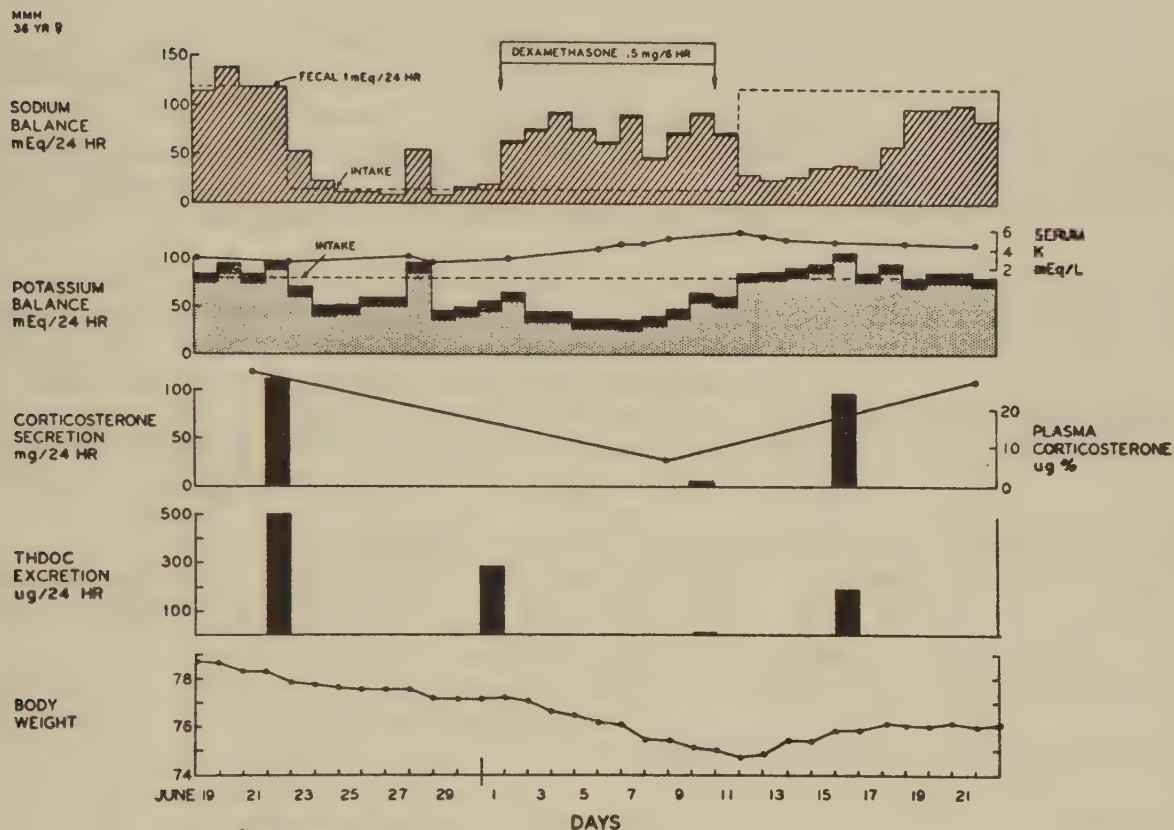
- . la balance sodée se négative ; il existe même une "envie de sel" amenant à adjoindre une supplémentation sodée (12 à 16 g/jour).

Ce syndrome de perte de sel est probablement dû à la disparition de la DOC alors que l'aldostérone n'atteint pas encore des taux élevés.

Les auteurs constatent une rechute à l'arrêt du traitement ; la reprise d'un traitement avec cette fois cortisol (30 mg/jour) associé à Stilbestrol (1 mg/jour pendant 4 semaines) ramène les chiffres rapidement à des taux normaux.

Tableau IV

Effet du régime désodé et de la dexaméthasone sur les balances sodée et potassique, la sécrétion de corticostérone et de la THDOC d'après BIGLIERI (16).



II - GOLDSMITH (91), 1'année suivante (1967), rapporte un nouveau cas chez une femme, née de parents cousins germains, qui avait subi à 6 ans une amygdaléctomie et qui à 26 ans présentait une aménorrhée primaire avec absence de caractères sexuels secondaires. Un traitement oestroprogestatif alors institué est suivi de petite menstruation et d'un minime développement mammaire.

A 36 ans, on découvre une hypertension artérielle à 14/10 sans anomalie du F.O. et de l'E.C.G. La pilosité est très faible, les organes génitaux externes normaux mais infantiles. On note un état de fatigabilité important.

Le bilan biologique montre :

- une hypokaliémie (3,2 meq/l) avec alcalose (RA = 28 meq/l) ;
- la natrémie est à 146 meq/l ;
- bilan endocrinien :

- . 17 OHCS, 17 céto, KGS diminués ;
- . élévation des taux de progestérone plasmatique et des taux de production de DOC et corticostérone ainsi que du prégnandiol urinaire ;

- . le taux de sécrétion du cortisol et le cortisol plasmatique sont effondrés, le prégnantriol urinaire indétectable
- . le taux de production d'aldostérone est très abaissé avec PRA indétectable
- . les taux plasmatiques d'androstenedione et testostérone sont très bas ainsi que dans les urines DHA, étiocholanolone, androstérone et oestrogènes
- . les stimulines hypophysaires ACTH, FSH, et LH sont élevés.

- une perfusion d'ACTH (25 u en 6 heures) est sans effet.
- un traitement oestrogénique diminue le taux des gonadotrophines hypophysaires.

- un traitement à la dexaméthasone (0,5 mg 2 fois/jour) provoque dès le troisième jour une normalisation de la kaliémie et de la TA, une chute du taux de production de la corticostérone et de DOC et surtout une normalisation du taux de production de l'aldostérone et de PRA.

III - MALLIN (142) en 1969, rapporte deux nouveaux cas chez deux soeurs vues pour aménorrhée primaire avec absence de caractères sexuels secondaires et HTA (13/9,5 et 14/10). Le diagnostic est porté respectivement à 20 et 19 ans devant un syndrome biologique identique aux précédents.

Il n'est pas noté chez ces deux soeurs d'antécédents infectieux ou d'accidents hypoglycémiques. Ces nouveaux cas sont intéressants à plusieurs titres :

- Il s'agit de deux soeurs présentant un déficit endocrinien rare, posant donc le problème d'une éventuelle hérédité bien qu'il n'y ait pas d'antécédents familiaux connus.

- l'auteur signale des lésions osseuses chez deux soeurs :
 - . ostéoporose des deux mains et ostéochondrome du condyle du tibia gauche chez l'ainée
 - . ostéoporose des mains et endochondrome du fémur droit chez la cadette
 - . ces deux sujets avaient d'ailleurs un retard de l'âge osseux (respectivement 13 et 12 ans)

- l'une et l'autre ont présenté des crises douloureuses abdominales à 18 ans et 17 ans et demi, dues à une torsion d'ovaire ayant un aspect kystique et hémorragique et amenant une salpingectomie. La cadette présenta d'ailleurs à un an d'intervalle, deux épisodes identiques, l'un à gauche puis l'autre à droite.

- enfin, les auteurs attirent l'attention chez ces deux sujets au caryotype XX, sur un nombre réduit des cellules de Barr positives.

Chez les deux sujets un traitement à la dexaméthasone (0,375 mg 3 fois par jour) provoque en quelques semaines une normalisation de la TA et de la kaliémie, mais les stéroïdes ne sont pas dosés après cette thérapeutique.

En outre, dans ces deux observations, ni l'aldostérone ni l'activité rénine plasmatique, ni les stimulines hypophysaires ne sont dosées.

IV - L'observation de MILLS (151) en 1967 chez une jeune fille de 18 ans qui présentait depuis l'âge de 14 ans une TA, ne présente pas de particularité par rapport aux observations précédentes.

Le traitement à la dexaméthasone (2,2 mg/jour) provoque au treizième jour une chute de la corticostérone et progestérone avec retour à la normale de la TA et de la kaliémie : il faut noter aussi que, après ce traitement, comme chez les malades de GOLDSMITH et NEW, la production d'aldostérone augmente, passant de 12 µg/jour à 120 µg/jour.

V - L'observation de NEW (166) est remarquable car il s'agit du premier cas décrit chez un garçon et se traduisant comme l'avaient prévu VAN WIK et GRUMBACH (226), par une ambiguïté sexuelle.

- Cet enfant, né à terme, présentait dès la naissance une ambiguïté sexuelle décrite ainsi : "les grandes lèvres ou scrotum bifide contiennent des corps ovales (testicules) ; à droite, il est descendu et à gauche au pôle supérieur des lèvres. Il y a un large prépuce et un pénis rudimentaire. Une gorge uréthrale est visible à la surface qui est divisée en deux moitiés ; à la face postérieure de ce canal existe une ouverture conduisant à la vessie".

Le sexe déclaré était incertain jusqu'à la première investigation à l'âge de 20 mois où il était définitivement considéré comme mâle (caryotype XY) la TA est normale, les 17 céto également, la cystoscopie visualise un vagin avec urètre de caractère féminin alors qu'à la laparotomie il n'y a pas d'annexes féminins.

A 3 ans et demi, une biopsie du testicule droit montre un testicule infantile ; à gauche, l'exploration du canal inguinal ne peut localiser le testicule. Il est alors traité par 5 mg/jour de méthyltestostérone et subit de multiples interventions chirurgicales correctrices.

A 16 ans, se développe une gynécomastie tandis que l'on note l'absence de pilosité pubienne ou axillaire et de barbe ; le iono sanguin est normal, les 17 OH et 17 céto à la limite inférieure de la normale.

A 24 ans il a une libido normale mais pas d'éjaculation, pas d'orgasme, la voix est haut perchée, la gynécomastie marquée ; il existe une obésité nette (103 kg) avec aspect eunuchoïde ; pas de pilosité, peau lisse, TA à 15/9.

Après la mastectomie qui se passe sans incident, en particulier pas de choc opératoire, un traitement androgène provoque une mue de la voix et l'apparition d'une pilosité.

Le bilan endocrinien est semblable aux précédents :

- . taux très bas de cortisol, cortisone, 17 OH, 17 céto, DHA, testostérone et androgènes ;
- . élévation de la DOC et corticostérone, 7 à 8 fois les taux normaux ;
- . taux bas de l'aldostérone et de PRA ;
- . FSH et LH élevés.

Toutefois, il faut remarquer que :

- . la progestérone plasmatique est normale avec prégnandiol urinaire abaissé ;
- . la 17 hydroxyprogestérone et 17 hydroxyprégnénolone sont normales avec élévation des taux de prégnantriol urinaire.

- Une perfusion d'ACTH (40 ou I.V./jour) provoque une légère élévation des 17 OH urinaires et plasmatiques mais surtout multiplie par 11 l'aldostérone plasmatique.

. le traitement avec dexaméthasone (8 mg/jour) provoque au bout d'une semaine une diminution des 17 OH, une natriurèse dans kaliurie. La TA n'est pas modifiée mais en fait elle n'a jamais été élevée lors de cette hospitalisation (systolique maxima : 10).

Le taux d'aldostérone plasmatique commence à s'élever en fin de traitement.

VI - KONDO (120) en novembre 1970, décrit le deuxième cas de pseudohermaphrodisme mâle chez un sujet de 26 ans au caryotype 44 XY élevé en fille. Il présente une HTA à 22/12 avec HVG et aménorrhée (OGE de type infantile, aplasie du vagin, de l'utérus et des annexes).

- Le bilan électrolytique confirme l'alcalose hypokaliémique et l'étude endocrinienne objective :

- . la baisse des dérivés 17 hydroxylés que ce soit les C21 ou les C19 avec l'élévation d'ACTH et FSH. Ces dérivés ne répondent pas ou peu à un test à l'ACTH.
- . l'élévation des C21 situés au-dessus du barrage ;
- . une PRA basse tandis que l'aldostérone n'est pas dosée.

- Un traitement avec dexaméthasone (2 mg/j) puis prednisone (10 mg/j) provoque en quelques jours une normalisation de la kaliémie et de la TA. La corticostérone plasmatique chute rapidement tandis que PRA remonte à la suite de ce traitement.

VII - La même année, MANTERO (143) décrit après NEW et KONDO le troisième cas de déficit en 17 α hydroxylase chez un sujet de caryotype 44 XY présentant un phénotype féminin.

On ne retrouve pas d'antécédents dans la famille de ce malade qui est né après une grossesse normale et qui est déclaré et élevé en fille.

- Il est opéré à 2 ans et 4 ans de hernies inguinales bilatérales.

- A 13 et 15 ans, il est hospitalisé pour TA à 22/14 et épisodes répétés de parésie faciale.

- A 18 ans, lorsqu'il est à nouveau hospitalisé on note un aspect eunochoïde mais pas d'obésité :

- . les OGE sont de type féminin, normaux mais infantiles avec vagin petit et sans effet oestrogénique ;
- . il n'y a pas de menstruation, pas de pilosité pubienne ou axillaire, les seins sont prépubères ;
- . la laparotomie ne permet d'objectiver ni utérus, ni trompes, ni ovaires ;
- . la TA est de 16-22/12-15 avec rétinopathie hypertensive stade I, hypertrophie cardiaque, HVG à l'ECG, légère leucocyturie et albuminurie ;
- . alcalose hypokaliémique.

- Le bilan endocrinien n'offre pas de particularité si ce n'est le dosage des oestrogènes urinaires à la limite supérieure de la normale (22-36 γ /24 heures).

- . taux élevés de prégnandiol et THDOC urinaires ainsi que de la corticostérone plasmatique ;
- . taux abaissés de cortisol plasmatique, 17 OHCS, prégnantriol et testostérone ;
- . taux bas d'aldostérone urinaire et PRA.

- Exploration dynamique :

- . la spironolactone (600 mg/24 h) donnée sous régime normosodé pendant 14 jours, positive la balance potassique, négative la balance sodée mais la kaliémie ne remonte que sous restriction sodée (50 mEq/j). La TA n'est pas modifiée.
- . les épreuves à l'ACTH et métopyrone n'apportent rien de nouveau.

- La dexaméthasone (2 mg/j), quel que soit l'apport sodé, provoque en dix jours une chute de THDOC et II hydroxycorticostéroïdes plasmatiques. La TA baisse, la kaliémie s'élève. L'aldostérone reste basse tandis que PRA augmente.

VIII - L'observation de LINQUETTE (135), reprise dans la publication de LEFEBVRE (129), chez une femme de 21 ans, est classique :

- quant aux signes d'appel : HTA et aménorrhée ayant nécessité un traitement oestroprogestatif entraînant l'apparition de menstruations régulières et de petits seins. Il faut toutefois remarquer qu'à cette époque la TA était à 13/6 et ce n'est qu'après deux ans qu'une HTA est découverte (22/15) d'ailleurs bien tolérée.

- quant au bilan endocrinien identique aux précédents.

Cependant plusieurs points sont à retenir :

1 - La notion d'une famille d'hypertendus.

2 - Les antécédents d'angines fréquentes ayant nécessité à 16 ans une amygdalectomie.

3 - A 20 ans, syndrome douloureux du flanc gauche spontanément résolutif, la coelioscopie ayant permis d'observer un ovaire droit du volume d'une datte, d'allure kystique, tandis que l'ovaire gauche, plus important est à la limite inférieure de la normale ; la biopsie permet d'observer à droite un tissu fasciculé normal et à gauche un tissu fibreux renfermant quelques amas de tissu conjonctif fasciculé. Cet épisode est sûrement à rapprocher des deux cas de MALLIN avec torsion de l'ovaire (LH plasmatique est très élevée : 73 mu HMG/ml).

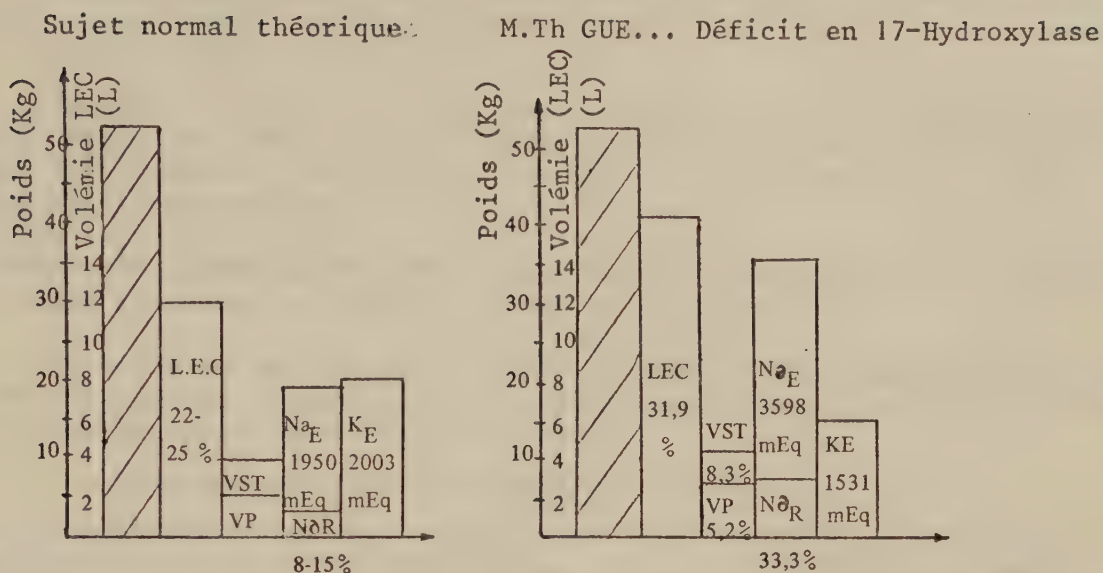
4 - Pour la première fois, les électrolytes échangeables des 24 heures (Na_E , K_E , Cl_E), le L.E.C. et la volémie ont été déterminés dans ce syndrome (tableau V).

- . le L.E.C. et la volémie sont augmentés
- . le Na_E est nettement augmenté
- . le K_E est nettement diminué

ce qui confirme les hypothèses émises sur la physiopathologie de cette affection.

5 - Le traitement freinateur (Dexaméthazone 0,5 mg, 3 fois/j) provoque au bout de cinq mois des signes d'hypercorticisme : on observe une disparition de l'alcalose hypokaliémique et une diminution de la corticostérone plasmatique, tandis que la TH aldostérone urinaire augmente. La TA qui était restée haute redevient basse (13/8) une semaine après l'arrêt du traitement, traduisant probablement le surdosage cortisonique.

Tableau V (d'après LINQUETTE - 135)



IX - Un nouveau cas de pseudohermaphrodisme mâle associé à une hypertension est décrit par BRICAIRE (35) en 1972. Ce sujet de caryotype XY sans antécédents familiaux est considéré et élevé comme fille, mais à 34 ans, âge du diagnostic, il n'y a aucun signe de puberté.

Il s'agit d'un sujet obèse avec aspect eunuchoïde comme le malade de NEW, et périnée ambigu : grandes lèvres et clitoris atrophique, méat urétral en position normale mais vagin atrophique (1 cm de large). La laparotomie faite à l'âge de 32 ans pour suspicion de hernie inguinale droite, trouve en fait un testicule avec épididyme et déférent alors qu'à gauche aucune formation gonadique n'est trouvée : pas d'utérus, pas de trompe ; l'examen microscopique montre des tubules avec épithélium en colonne et cellules de Sertoli d'aspect normal mais sans spermatogénèse apparente ; le tissu interstitiel était augmenté avec des cellules de Leydig hyperplasiques.

L'HTA (20/14) est notée à 32 ans avec céphalées mais sans retentissement cardiaque ou viscéral.

Le bilan endocrinien est conforme aux cas précédents, tout au plus peut-on signaler des oestrogènes à la limite supérieure de la normale pour un homme.

Le traitement à la dexaméthasone (1 mg puis 0,5 mg/j) amène une normalisation de la TA et des électrolytes avec chute de corticostérone mais l'aldostérone plasmatique reste à des taux bas.

X - En 1973, DE LANGE (63) décrit un nouveau cas chez une jeune fille de 20 ans sans antécédents familiaux.

La TA à 17/12 est accompagnée de rétinopathie hypertensive, stade II, et d'HVG à l'ECG. Les OGE sont normaux mais l'utérus et les annexes ne sont pas palpables et il n'y a ni menstruation ni aucun caractère sexuel secondaire.

On retrouve une alcalose hypokaliémique, et du bilan endocrinien habituel on retiendra toutefois :

- l'échec du traitement avec spironolactone (200 mg/j) pendant cinq jour sous régime normosodé, qui provoque une légère montée de potassium sans

modification de la TA.

- le taux bas de l'ARP et de l'aldostérone urinaire qui augmentent tous deux lors du traitement à la dexaméthasone (0,75 mg/j), l'élévation de l'ARP étant accrue lors d'un régime désodé ; après deux mois de ce traitement la TA se normalise ainsi que la kaliémie.

- enfin le traitement oestrogénique freine la stimulation hypophysaire avec chute de LH, fait développer les seins et apparaître des menstruations. Après neuf mois d'éthinyl-oestradiol (30 µg/j), la TA remonte et l'on voit apparaître une hyperazotémie.

XI - La même année HAMMERSTEIN (101), sous forme d'abstract, décrit un pseudo-hermaphrodisme mâle chez un sujet de 17 ans au caryotype XY.

- les OGE de type féminin sont infantiles et à la laparotomie on trouve deux petites gonades consistant en un tissu testiculaire inactif avec absence totale de spermatogénèse et cellules de Leyding.

- la TA n'est que transitoirement élevée.

- l'intérêt de ce court exposé est surtout la mise en incubation de tissu testiculaire avec divers précurseurs : on observe l'absence complète de transformation de composés C21 en C19 ou C18 stéroïdes confirmant le blocage au niveau de la 17 hydroxylation.

XII - L'observation de TRONCHETTI (221) n'a pour intérêt que d'apporter un nouveau cas à la littérature chez une femme de 21 ans, mais l'aldostérone, l'ARP ne sont pas dosés, pas plus que les stimulines hypophysaires et l'auteur ne signale pas l'évolution des minéralocorticoïdes après traitement.

On retiendra donc de cette observation trop brève :

- qu'il s'agit d'une femme de 21 ans avec HTA, aménorrhée primaire, absence de caractères sexuels secondaires.

- qu'il existait une alcalose avec hypokaliémie marquée (1,24 mEq/l) avec des corticoïdes totaux élevés, mais 17 OH CS très réduits.

- élévation de la corticostérone mais le cortisol et les composés S sont nuls.

- taux réduits des oestrogènes et prégnantriol mais prégnandiol élevé.

La dexaméthasone réduit considérablement le taux de corticostérone plasmatique qui passe après 1 mg I.V. de dexaméthasone de 10 µg/100 ml à 0,47µg/100 ml.

XIII - Enfin, le Pr Ag. J. TOURNIAIRE a eu l'amabilité de bien vouloir nous communiquer les résultats d'une observation personnelle très récemment publiée (220). C'est après NEW, KONDO, MANTERO, BRICAIRE et HAMMERSTEIN, le sixième cas de pseudo-hermaphrodisme mâle par déficit en 17 α hydroxylase.

Il s'agit d'un sujet de 48 ans déclaré et élevé comme fille, orpheline, où l'élément familial fait donc défaut.

Ce sujet présentait :

- une fente palatine
- une hernie inguinale bilatérale sans gonades perçues
- une tuberculose pulmonaire à l'âge de 17 ans
- une arthrose de la hanche gauche
- un squelette ostéoporotique dans son ensemble

- pas de fusion des épiphyses du radius, cubitus et tibia
- la deuxième phalange des deux index avait un fragment cunéiforme.

A l'âge de 38 ans, on découvre une HTA à 16/9 et un traitement diurétique est mis en route, lequel provoque une tétanie : la malade est alors hospitalisée. Le F.O montre une rétinopathie stade I.

L'habitus externe est eunuchoïde.

Il existe une aménorrhée primaire avec absence de poils mais les seins sont présents ; les OGE de type féminin sont infantiles ; le caryotype est XY et la laparotomie confirme l'absence d'utérus, de trompe mais montre la persistance de deux testicules (2 x 1,5 cm) : l'examen histologique montre une épaisse tunique albuginée autour d'un parenchyme hémorragique ; les tubes séminifères sont atrophiés ; il y a peu d'image de spermatogénèse ; les cellules de Leydig rassemblés en larges groupes séparés de plages hémorragiques avec cytoplasme souvent vacuolé.

L'alcalose hypokaliémique est retrouvée ainsi que les perturbations endocriniennes habituelles :

- baisse des glucocorticoïdes, oestrogène et de la testostérone ;
- élévation des minéralocorticoïdes ;
- baisse de PRA et de l'aldostérone ;
- augmentation de ACTH, FSH et LH/

Le traitement à la dexaméthasone (8 mg/j pendant 15 jours) provoque une normalisation de la TA et de la kaliémie, une baisse de l'ACTH et de la corticostérone, une augmentation de la PRA mais l'aldostérone n'augmente que de façon insignifiante ; en outre, l'urée augmente, passant de 0,20 g/l à 1,20 g/l, amenant à interrompre le traitement. Un nouvel essai avec 3 mg/j provoque une nouvelle montée de l'urée. Avec 0,25 mg/j l'urée est normale mais le freinage est insuffisant : l'ARP diminue de nouveau, la corticostérone augmente, la kaliémie est basse et la TA élevée.

XIV - Parallèlement à ces observations nous citerons simplement :

- les deux cas de pseudo-hermaphrodisme mâle chez deux frères d'ALVAREZ (2),
- le pseudo-hermaphrodisme même de KERSHNAR, (119),

ces deux auteurs attribuant ces manifestations à un déficit en 17 hydroxylase. Mais il s'agit d'abstract peu précis et nous ne pouvons les inclure dans nos observations.

- de même le cas décrit par ROVNER (190) chez une femme de 21 ans dont les critères biologiques semblent acceptables mais sans renseignements cliniques dans un court compte-rendu.

XV - Par contre, l'observation de WEINSTEIN R.L. (232), publié comme déficit en 17 α hydroxylase, démontré par incubation in vitro, ne nous paraît en aucun cas pouvoir être retenue.

Il s'agit d'une fille de 9 mois qui avait présenté des hypoglycémies néonatales, une viscéromégalie avec tumeurs du rein gauche et de la surrénale, une hémihypertrophie gauche congénitale avec obésité.

Les électrolytes sanguins, en particulier le potassium, ont toujours été normaux, la TA à 8/5 également.

L'anatomie pathologique, après ablation de la tumeur, confirmait le caractère embryonnaire, immature du rein et il semblait donc s'agir d'un syndrome de Beckwith. La tumeur surrénalienne était considérée comme un carcinome surrénalien de faible malignité. Avant l'intervention, les dosages de 17 OH, 17 cét, prégnantriol sont normaux. La corticostérone plasmatique est élevée (6,3 µg/100), mais le cortisol plasmatique également (23 µg/100). Ils deviennent normaux dès le neuvième jour après l'intervention (B = 0,1 µg/100 ; F = 15 µg/100); surtout, lors de l'intervention, un prélèvement dans une veine proche de la tumeur montre des taux très élevés prouvant l'hyperproduction par la tumeur (B = 20 ; F = 45) ; en outre, trois mois après l'intervention, un traitement à l'ACTH provoque une élévation faible de B, mais nette de F.

Il semble donc bien s'agit d'un syndrome de Beckwith avec hémihypertrophie associé à des tumeurs du rein et de la surrénale : tous les cas d'un tel syndrome qui furent publiés présentaient une puberté précoce ou un syndrome cushinghoïde (FRAUMENI (77) ou COPPLE (53), traduisant donc une hyperproduction stéroïde par la tumeur. Tel semble bien être le cas comme le démontre le retour à la normale des taux plasmatiques après l'intervention.

Toutefois, après analyse des stéroïdes dans le tissu tumoral où le composé B est prédominant, alors que dans le tissu normal c'est F qui est le stéroïde le plus important, les auteurs suggèrent un déficit en 17α hydroxylase. Ils confirment ce fait in vitro par des incubations et l'administration de progestérone en ce milieu : normalement, ce précurseur est transformé surtout en B, S et F ; dans ce tissu tumoral c'est surtout B et DOC qui sont formés ; au contraire, l'adjonction de 17 OH progestérone au milieu est suivie d'une transformation normale en S et F.

Sans vouloir mettre en doute les travaux de WEINSTEIN, nous ne pensons en aucun cas pouvoir inclure cette observation dans notre revue de littérature comme déficit en 17α hydroxylase.

- NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE -

Elle fut présentée dès septembre 1975 à la Société Européenne d'Endocrinologie Pédiatrique (54 bis).

I - METHODES DE DOSAGE

1/ - Les électrolytes et le ionogramme

Les dosages ont été effectués au laboratoire de la pharmacie centrale de l'Hôpital Edouard Herriot (Pr. BADINAND) avec le S.M.A. 6/60.

- pour le sodium et le potassium on utilise un photomètre à flamme bicanal qui dose simultanément l'énergie lumineuse émise par ces ions en comparaison avec celle d'une quantité connue de Lithium ajouté comme étalon interne.

- pour le chlore, la méthode de dosage est celle décrite par L.T. SKEEGS et coll. (207) et aboutit à une réaction colorimétrique.

- la méthode de dosage de l'urée est une modification de la méthode de WALTON H.(231) qui repose sur la formation d'un produit coloré lorsque l'urée réagit sur la diacétyl-monoxime ; la présence de thiosémi-carbazone et d'ions ferriques intensifie la coloration.

- la méthode de dosage du CO₂ mise en oeuvre est décrite par SKEEGS L.T. et coll. : après le prélèvement on mélange l'échantillon avec une solution acide segmentée par des bulles d'air exempte de CO₂ ; le flux passe dans des bobines de mélange à 37°C où le CO₂ se dégage des bulles d'air ; puis le flux entre dans un dialyseur avec membrane de caoutchouc siliconé et le CO₂ diffuse dans un flux receveur de solution tampon faiblement alcaline contenant du rouge de crésol comme indicateur coloré du pH : on mesure alors l'intensité de la réaction colorimétrique.

- le glucose est dosé par une variante des méthodes décrites par BROWN M.E. (39) et BITTNER D. (22). La réduction d'un chélate cuivrique néocuproïne par le glucose en milieu alcalin donne lieu à la formation d'un complexe cupreux-néocuproïne fortement coloré.

2/ - L'électrophorèse des protéines urinaires fut réalisée selon la technique du Pr. MANUEL (REVILLARD et MANUEL) (185)

et l'immunoélectrophorèse par diffusion en gel d'amidon dans le laboratoire du Pr. CREYSSEL.

3/ - L'étude de la masse de potassium totale a été réalisée dans le service du Pr. TRAEGER (M. GUEY) selon la technique du compteur corporel total.

4/ - L'hormone de croissance a été dosée par méthode radioimmunologique sous stimulation avec Arginine-Insuline dont le protocole et les résultats sont rapportés dans la publication de A. RUITTON et coll. (193).

5/ - L'insulinémie est dosée par méthode de HALES et RANDLE (100).

6/ - L'étude thyroïdienne a été réalisée dans le laboratoire de biophysique de la Faculté de Lyon (Pr. J.O. PEYRIN) :

- . PBI normaux entre 3,5 et 8 μ g/100 ml
- . T_4 normaux entre 3,5 et 8 μ g/100 ml
- . Index T_4 libre normal entre 3 et 8,5 g/100 ml
- . Test T_3 normal entre 28 et 38 %.

7/ - Les dosages de F.S.H. (folliculo-stimulating-hormone) et de L.H. (Lutéinizing-hormone) ont été effectués dans le laboratoire du Pr. BIZOLLON par technique radio-immunologique de P. FRANCHIMONT. Les normes du laboratoires exprimées en μ I/ml de 2 nd IPR-HMG, sont :

- . pour un homme jeune

FSH	4 + 3 μ I/ml
LH	13 + 9 μ I/ml
- . pour une femme ménopausée

FSH	88 + 22 μ I/ml
LH	48 + 20 μ I/ml
- . avec un pic ovulatoire chez la femme

FSH	15 à 42
LH	38 à 104

Le test au LH-RH est commencé le matin à jeun entre 8 et 9 heures et dure trois heures et quart. Le protocole et les résultats de ce test sont développés dans la thèse de H. PLAUCHY (180).

- . la dose de LH-RH est de 150 μ g
- . l'administration se fait en perfusion lente sur 30' : le produit est dilué dans 50 cc de sérum salé physiologique mélangé à 1,5 à 5 cc de sang du sujet afin que la LH-RH se fixe sur l'albumine et non sur les parois du flacon.
- . les prélèvements sont effectués aux temps - 15 et 0
 puis + 10 + 20 + 30 + 45 + 60 + 90 + 120 + 180

8/ - L'adrénocorticotrophine hormone (ACTH) est dosée dans le service du Pr. J. BERTRAND (INSERM U34), selon la méthode radio-immunologique (ACTH immuno assay kit- The radiochemical center - AMERSHAM - BUCKINGHAMSHIRE). On peut considérer comme normales pour les prélèvements effectués au repos à 9 heures du matin, les valeurs inférieures à 100 μ g/ml.

9/ - Le dosage de l'activité rénine plasmatique (PRA) a été effectué par méthode radio-immunologique dans le laboratoire de physiologie du Pr. J.F. CIER par les soins du Pr. J. SASSARD selon la méthode de VINCENT (SASSARD et VINCENT) (200-202).

Les valeurs normales selon l'âge ont été rapportées par SASSARD et coll. (201).

Pour un individu soumis à un régime normalement salé, couché, les valeurs normales exprimées en manogrammes d'Angiotensine I libérée par litre de plasma et par minute d'incubation sont de $23,5 \pm 3,1$ mg/1/mn.

10/ - Les corticoïdes urinaires de base ont été dosées dans le laboratoire du Pr. BERTRAND (INSERM U34) par les soins du Dr. E. de PERETTI.

- . les 17 cétostéroïdes urinaires et les corticoïdes cétogéniques en C17 par la méthode de NORYMBERSKY - A PPLEBY - FEW (176)

Les résultats normaux du laboratoire sont :

- . 17 céto

chez l'adulte	homme 15-20 mg/24 h femme 5-10 mg/24 h
chez l'enfant	0,1-10 mg/24 h avec taux croissant avec l'âge - Pour 14 ans 5 mg/24 h
- KGS

chez l'adulte	homme 12 à 15 mg/24 h femme 10 à 12 mg/24 h
chez l'enfant	1-12 mg/24 h, les taux à 14 ans étant environ de 10 mg/24 h.
- . les 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires (chromogènes de PORTER et SILBER) par la méthode de GLEEN et NELSON (90).

Les normes du laboratoire sont :

- | | |
|----------------------|--------------------|
| chez la femme adulte | 2 à 8 mg/24 h |
| chez le jeune enfant | 0,25 à 2,5 mg/24 h |
| chez l'homme | 3 à 9 mg/24 h. |

11/ - L'aldostérone plasmatique a été dosée par la méthode radio-immunologique dans le laboratoire du Pr. BIZOLLON, les valeurs normales et la technique étant indiquées dans une publication récente (BIZOLLON et coll) (23).

- | | |
|--------|-----------------|
| couché | 30-50 pg/ml |
| debout | 100 - 150 pg/ml |

Le dosage de l'aldostéronurie est fait dans le même laboratoire par dilution radioisotopique et double marquage au C14 et Tritium H3 : les valeurs normales sont inférieures ou égales à $17 \mu\text{g}/24 \text{ h}$.

12/ - Les dosages du cortisol libre urinaire et des corticoïdes plasmatiques sont effectués par les soins du Dr. De PERETTI, dans le laboratoire du Pr. J. BERTRAND (INSERM U34) par la méthode de liaison compétitive aux protéines selon les indications rapportées par LORAS B et coll. (136).

Il faut remarquer que cette méthode dose aussi la corticostérone normalement insignifiante mais faussant dans le cas présent les résultats par son accumulation pathologique.

Les résultats normaux du laboratoire sont :

- . cortisol libre urinaire chez l'adulte 20 à 60 µg/24 h
 chez le petit enfant 10 à 20 µg/24 h
- . corticoïdes plasmatiques 19 + 4 µg/100 ml à 8 h du matin

13/ - La testostérone plasmatique est dosée dans le laboratoire du Pr. BERTRAND (INSERM U34), selon la technique radio-immunologique exposée par FOREST et coll.(73).

Les normes du laboratoires sont :

- pour une femme de 25 à 51 ng/100 ml
et pour un enfant inférieures à 30 ng/100 ml

14/ - La 17 α hydroxyprogestérone plasmatique est dosée par la méthode de liaison compétitive aux protéines. ROUX et coll. (189) en ont décrit le principe et les valeurs normales récemment :

- pour un enfant prépubère la valeur normale est $38,9 + 22,4$ ng/100ml
pour une femme : phase folliculaire $41,0 + 14,4$ ng/100 ml
phase lutéale $176,1 + 36,0$ ng/100 ml

15/ - La déhydroépiandrostérone plasmatique est également dosée par les soins du Dr. DE PERETTI dans le laboratoire du Pr. BERTRAND (INSERM U 34), par dosage radio-immunologique.

Les normales du laboratoire sont :

- | | |
|----------------|-------------------------|
| pour une femme | 515 $\pm$ 107 ng/100 ml |
| pour un enfant | |
| de 1 à 7 ans | < 100 ng/100 ml. |

16/ - Le laboratoire de Mr. le Pr. REVOL a effectué les dosages
de TH DOC, TH B, TH E, TH F, Prégnandiol, Prégnantriol et oestrogènes totaux
urinaires.

- TH DOC et TH B par technique de double marquage dont on retrouvera la technique dans la thèse de D. CHALENDAR (44).
pour 14 ans : TH DOC 0,03 à 0,09 mg/24 h
TH B 0,2 à 0,4 mg/24 h
- TH F et TH E par technique de simple marquage et réaction de PORTER et SILBER pour le dosage final selon la méthodologie indiquée par REVOL et coll.(186) :
pour 14 ans : TH F 0,3 à 1 mg/24 h
TH E 0,8 à 3,1 mg/24 h
- Prénandiol, Prénantriol et oestrogènes totaux urinaires par chromatographie en phase gazeuse sous forme de Triméthyl, Cétyl-Ethers.

- . Prénandiol
chez une femme pubère, les taux varient de 0,2 à 5,4 mg/24 h avec un pic maxima au 25ème jour du cycle
chez l'homme, les taux sont identiques à ceux de l'enfant soit 0,1 - 1 mg/24 h.
- . Prégnantriol : 0,1 à 0,5 mg/14 h
- . Oestrogènes urinaires
chez l'enfant avant la puberté, ils sont inférieurs à 5µg/24h
chez l'homme, ils varient de 10 à 20 µg/24 h
chez la femme en période d'activité sexuelle les taux varient de 10 à 60 µg/24 h avec deux pics aux 15ème et 25ème jours.

17/ - La détermination du taux de sécrétion de Cortisol et aldostérone dans l'urine est faite par les soins du Dr. LOCARD dans le laboratoire du Pr. BERTRAND et de Mme le Dr. PATRICOT dans le laboratoire du Pr. REVOL par technique de dilution isotopique précédemment décrite par LORAS et coll. (136) utilisant l'injection couplée de corticostérone (C14) et DOC (H3) ou cortisol (C14) et aldostérone (H3).

Les valeurs normales sont :

- . taux de sécrétion du cortisol : 15-20 mg/24 h
- . taux de sécrétion d'aldostérone : 60-150 µg/24 h.

II - HISTOIRE CLINIQUE

Josiane C... née le 13.3.1960 est la deuxième enfant d'une fratrie de trois.

1/ - Les antécédents

- Le père âgé de 24 ans à la naissance de Josiane est d'origine italienne. Il n'a aucun antécédent, en particulier pas d'HTA et à 37 ans, il pèse 70 kg pour 1,68 m.

- La mère âgée de 23 ans à la naissance de Josiane est également d'origine italienne. A 36 ans elle mesure 1,44 m pour 57 kg, n'a pas d'HTA ni aucun antécédent. Elle a été réglée à 11 ans. Toutefois, dès l'âge de 20 ans il a été noté une albuminurie intermittente en particulier durant les grossesses sans qu'il ne soit jamais noté d'HTA.

- Une soeur âgée de 15 ans en 1973, mesurant alors 1,50 m pour 44 kg en bonne santé et normalement réglée.

- Un frère de 2 ans en bonne santé.

- Il ne semble pas que l'on puisse retrouver dans les antécédents des parents, non consanguins, ni d'HTA, ni d'hypokaliémie, ni d'anomalie génitale. Tout au plus est-il signalé que le grand-père maternel et la grand-mère paternelle sont asthmatiques.

2/ - La naissance

Elle est survenue après une grossesse marquée par une albuminurie nécessitant un régime désodé ; toutefois, on ne trouve pas mention de modification de la T.A. Il ne semble pas que l'on puisse faire un rapprochement entre ce déficit enzymatique et cette albuminurie car celle-ci avait déjà été notée à plusieurs reprises, dont lors de la première grossesse d'un enfant sain. Josiane est née à terme, avec un poids de 2,700 kg, APGAR à 10/10 à 1 minute.

3/ - La première enfance

Elle s'effectue normalement avec un développement staturopondéral et psychomoteur correct, mais il faut noter :

- la fréquence des épisodes infectieux avec angines répétées ayant entraîné une amygdalectomie à l'âge de 6 ans, et de nombreux épisodes de surinfection pulmonaire de type asthmatiforme ;

Par ailleurs, on remarque une sensibilité particulière aux maladies infantiles : rougeole, rubéole, coqueluche, varicelle, oreillons, sans que ces affections revêtent un caractère particulièrement grave.

- Une albuminurie notée à l'âge de 19 mois puis à l'âge de 6 ans, intermittente, pour laquelle le médecin traitant demandait deux ou trois fois par an des contrôles.

4/ - La première hospitalisation

Elle s'étendit du 11 mai 1973 au 27 mai 1973.

Elle fut provoquée à l'âge de 13 ans par l'apparition d'un syndrome abdominal fébril :

P : 35 kg (-1 DS) - T = 1,41 m (-2 DS).

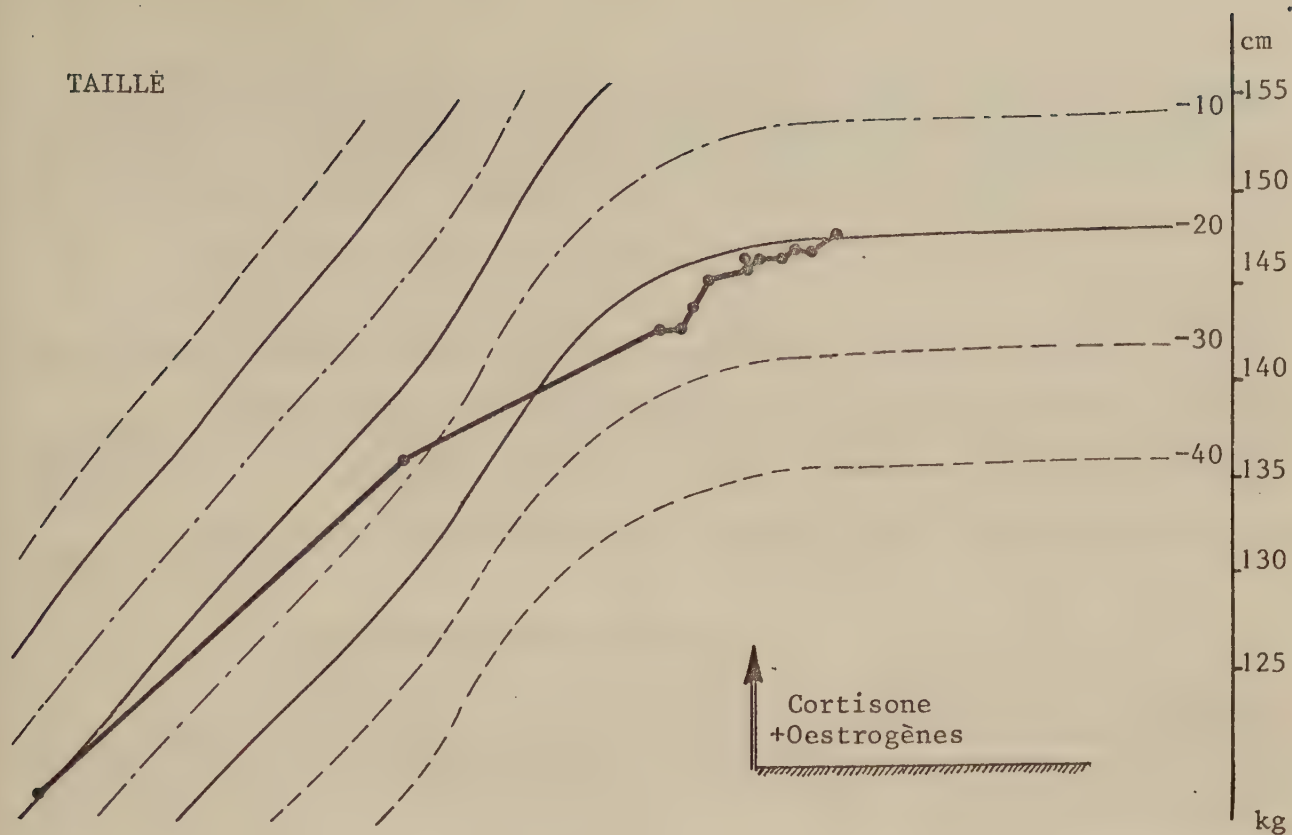
En effet, depuis 48 heures, température à 40°, légère obnubilation, douleurs abdominales diffuses, vomissements et diarrhées ; l'abdomen est météorisé mais souple, il n'y a ni hépatomégalie ni splénomégalie, la langue est rouge, l'haleine fétide. Le TR est douloureux dans son ensemble et ramène un liquide diarrhéique. L'enfant est mutée en milieu chirurgical avec le diagnostic probable d'appendicite et est opérée le 12 mai (Dr. VACCA) : "on note dès l'ouverture du péritoine l'issue de liquide péritonéal clair avec des anses grêles très dilatées ; il y a de nombreuses adénopathies mésentériques mais l'appendice dont on réalise l'ectomie paraît subnormal. Les annexes paraissent saines".

L'anatomie pathologique (Pr. J. FEROLDI) objective des lésions hémorragiques ou nécrotiques de la muqueuse avec une congestion vasculaire au niveau de la paroi évoquant une appendicite aiguë non spécifique.

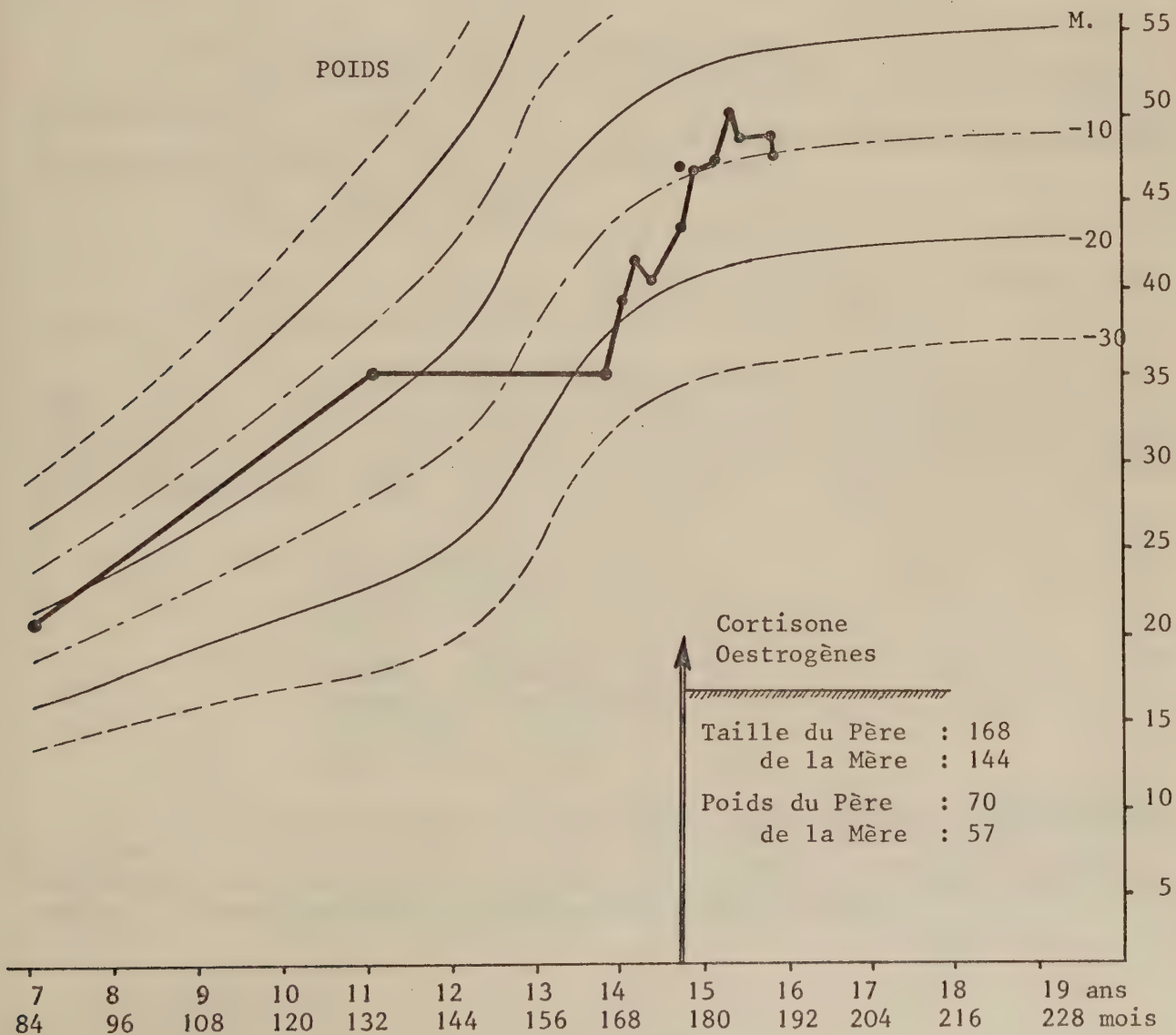
Les suites opératoires sont troublées par la persistance d'une diarrhée fébrile avec leucopénie (3600 GB dont 44 % PN). Les différentes hémocultures sont stériles, les coprocultures objectivent des germes saprophytes banaux il n'y a pas d'albuminurie.

Par contre, un sérodiagnostic TAB fait au 3ème jour d'évolution montre une positivité au 1/100 pour CH mais n'a pas été refait au cours de l'évolution. En outre, les transaminases sont un peu élevées (SGOT = 118 ; SGPT = 68 ; Normale 23), pour se normaliser en une semaine, parallèlement à la numération tandis que la fièvre décroche au dixième jour de Pénicilline et au seizième jour la malade quitte le service de chirurgie directement.

TAILLÉ



POIDS



De ce séjour, à posteriori, il semble bien que l'on puisse éliminer l'appendicite aiguë simple et envisager probablement une salmonellose ; de toute façon, ce qui importe c'est de pouvoir semble-t-il éliminer formellement un tableau abdominal dû à une éventuelle étiologie annexielle.

Par ailleurs, il faut remarquer :

- que la TA était notée à 17/11 puis à 15/11 par plusieurs observateur, chiffre passé inaperçu après le passage en milieu chirurgical.

- que le ionogramme sanguin objectivait à quatre reprises une kaliémie entre 2,1 et 2,5 meq/l. La réserve alcaline variant entre 27 et 34 meq/l, témoignait d'une alcalose certaine tandis que le reste des électrolytes était normal.

Malgré une charge potassique (4 puis 6 g/j) la kaliémie ne dépassera jamais 3,4 meq/l.

5/ - La deuxième hospitalisation

Elle est motivée par l'existence d'un érythème nouveau survenant douze jours après une angine et dans un contexte fébrile. Il existe effectivement sept plaques dermoépidermiques rouges, parfois échymotiques situées sur les M.I. Il n'y a pas d'adénopathie, pas d'hépatite ni splénomégalie. La gorge est propre.

- VS = 88 mm puis 25 mm au bout d'un mois
- cuti faiblement positive après BCG ; radio pulmonaire normale en particulier pas de cardiomégalie
- anticorps antistreptococciques à des taux normaux sérodiagnostic des pseudotuberculoses et sérologie virale négatif
- Paul et Bunnell négatif
- pas de chat, pas de prises de sulfamides

Quoi qu'il en soit, l'évolution est spontanément réversible et ce problème passe rapidement au second plan devant l'association :

a) - Un retard staturopondéral apparu progressivement depuis l'âge de 7 ans : pour un âge chronologique de 13 ans 10 mois la taille est de 1,435 m (- 2,25 DS), le poids de 35 kg (- 3 DS) selon les courbes données par SEMPE (205). Il semble toutefois que la cassure de la courbe de poids et taille soit particulièrement nette entre 11 et 14 ans.

Les autres mensurations sont :

- . segment inférieur : 70 cm
- . segment supérieur : 73 cm
- . SI/SS : 70/73 I
- . diamètre biachromial : 32 cm
- . diamètre bitrochantérien : 26 cm
- . envergure : 137 cm
- . P.C. : 54 cm

L'âge osseux est de 9 ans 7 mois, soit en-dessous de la courbe de D - 4 DS.

Donc l'âge chronologique (13 ans 10 mois) est supérieur à l'âge statural (11 ans 6 mois), lui-même supérieur à l'âge osseux (9 ans 7 mois).

Ce retard de l'âge osseux en l'absence d'insuffisance thyroïdienne doit donc faire évoquer une absence de puberté surrénalienne expliquant le défaut du pic de croissance prépubertaire.

b) - Une hypertension artérielle notée par plusieurs observateurs avec des appareils différents entre 14/11 et 16/12 plusieurs jours de suite. Les pouls périphériques sont bien perçus. Il n'y a pas de souffle cardiaque.

c) - L'absence de caractères sexuels secondaires à 13 ans 10 mois chez une enfant sans anomalie morphologique notable.

- . pas de règles
- . aucun développement mammaire
- . pas de pilosité axillaire ou pubienne

Les OGE sont normaux de type féminin.

d) - L'existence d'une hypokaliémie (2,7 à 3 meq/l), associée à une alcalose (pH 7,37 à 7,43 ; réserve alcaline 25,7 à 29 meq/l) et une hypernatrémie (143 à 146 meq/l).

L'urée sanguine est subnormale (0,21 à 0,31 g/l) et les autres électrolytes normaux.

La kaliurie est légèrement élevée (30 à 40 meq/24 h) compte tenu de l'hypokaliémie.

Cette hypokaliémie est très bien tolérée sur le plan clinique :

- . les réflexes ostéotendineux sont normaux
- . pas de signes de tétanie
- . pas de crampes ou paresthésies,

mais on retrouve sur l'ECG un sous décalage de ST, correspondant aux critères d'hypokaliémie rappelés récemment par FAUCHIER (71).

Devant cette observation clinique, on évoque l'hypothèse d'un déficit en 17 α hydroxylase et les explorations sont orientées dans ce sens au cours de cette hospitalisation et des suivantes.

III - BILAN PARACLINIQUE GENERAL

- La NF est normale.
- La glycémie (0,80 g/l) également.
- Le bilan phosphocalcique correspond aux normales du laboratoire.
- L'azotémie est subnormale et s'élèvera à 0,36 g/l après recharge en potassium.
- L'électrophorèse des protéines sanguines est normale.
- Le bilan de retentissement viscéral de l'HTA montre :
 - . radio pulmonaire normale - Index cardiothoracique normal
 - . un FO droit et gauche normal
 - . un ECG normal sans HVG, avec axe à 45°
 - . compte d'Addis normal
 - . albuminurie intermittente : en fait cette albuminurie ne fut retrouvée qu'une seule fois sur 9 examens ; elle était dosée à cette occasion à 0,70 g/l avec à l'examen immunoélectrophorétique (Pr. CREYSSSEL) "un trouble net de la perméabilité glomérulaire de type moyennement sélectif".

- La radio pulmonaire est normale, la radio du squelette également et en particulier on ne note pas d'ostéoporose.

- La recherche de la chromatine sexuelle est positive à 32 % et le caryotype (Dr. PHILIPPE) est 46 XX, éliminant donc un hypothétique syndrome de Turner.

- Le bilan thyroïdien est normal

- . réflexogramme 280 ms
- . PBI = 8,2 g pour 100
- . T_4 = 9,4. T_4 libre = 8,3
- . test T_3 = 28,5 pour 100.

- Enfin un éventuel retard de croissance d'origine hypophysaire bien que peu probable en raison d'un âge osseux peu élevé est totalement éliminé :

- . la selle turcique a des contours normaux : 9 mm de profondeur
6 mm de hauteur
14 mm de largeur
soit un volume de 395 m³ (Dr. L. DUTOU).
- . le champ visuel est normal.
- . les taux plasmatiques de l'hormone de croissance ont été étudiés au cours d'une épreuve à l'Arginine insuline le 1/2/1974. Les résultats sont les suivants :

<u>Temps</u>	<u>Glycémie g/l</u>	<u>HGH mg/l</u>
- 1 h 30	0,84	1
0	6,08	1,5
+ 20'	0,58	1,5
+ 40'	0,34	16
+ 60'	0,28	14
+ 90'	0,64	5,4
+ 120'	0,54	4

et l'on remarque donc un taux de base normal et une stimulation excellente. Il faut donc noter la contradiction de notre observation avec les travaux de PODOLSKY (181) et coll., qui constatent une diminution de la sécrétion de GH chez les sujets en déplétion potassique.

- Le métabolisme glucidique :

- . la glycémie de base est normale (0,80 g/l)
Il n'a jamais été noté de glucosurie.
- . une épreuve d'hypoglycémie insulinique est réalisée (le 18 juillet 1974) avec 4 u I O IV : cliniquement, on enregistre un léger malaise avec fringale à la trentième minute.

<u>Temps</u>	<u>Glycémie g/l</u>
0	1,11
20'	0,44
30' (malaise)	pas de glycémie
40'	0,62
60'	0,71
90'	0,97
120'	1,08

. une hyperglycémie provoquée par voie orale (30 g/m2) est réalisée le 16 juillet 1974 avec dosage concomitant de l'insulinémie plasmatique :

<u>Temps</u>	<u>Glycémie g/l</u>	<u>Insulinémie μu/ml</u>
- 30'	0,92	24
0	0,91	22
+ 15'	1,05	30
+ 30'	1,21	45
+ 45'	1,21	40
+ 60'	1,11	30
+ 90'	1,03	33
2 h 30'	1,11	35
3 h 30'	1,06	26
4 h	1,10	33

On constate une montée pratiquement normale de l'insulinémie plasmatique et la droite de régression établie entre ces deux paramètres et comparée à celle obtenue pour un sujet obèse ou un sujet normal montre un coefficient a (μ u d'insuline/ml sécrété pour une élévation de la glycémie de 1 g/l) normal (schéma IV).

En effet : Josiane	$a = 63$
sujet normal	$a = 106 \pm 16$
sujet obèse	$a = 281 \pm 30$

Ce résultat est malgré tout surprenant et l'on s'étonne compte tenu de l'hypokaliémie chronique, de ne pas avoir une courbe de type prédiabétique (SANN - 199).

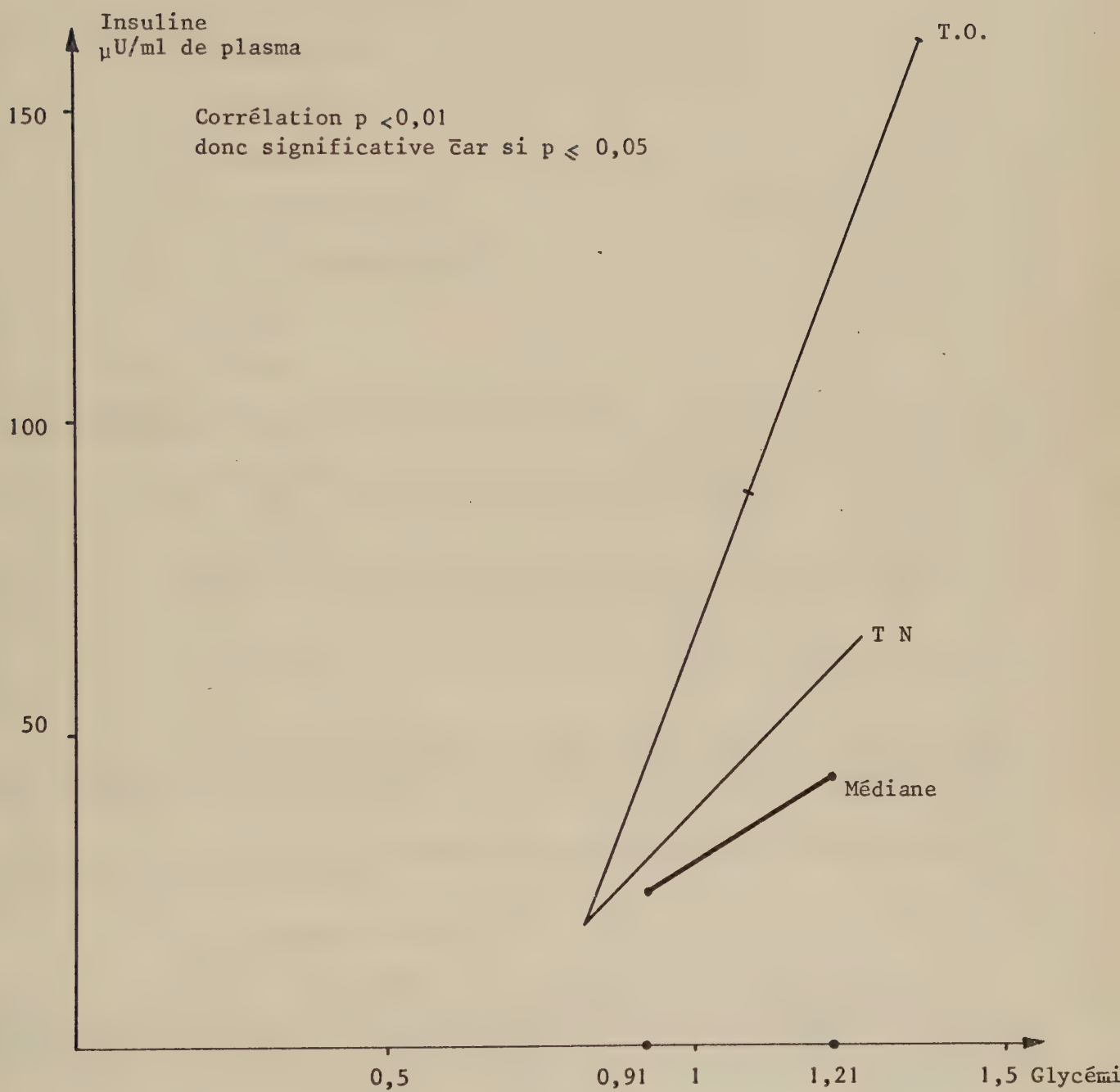


Schéma IV - Droite de répression = rapport insulinémie/glycémie

IV - BILAN ET EXPLORATION SURRENALIENNE

Ces explorations seront envisagées selon le plan suivant :

- 1/ - Le potassium
- 2/ - Le sodium
- 3/ - Les corticoïdes de base
- 4/ - Les corticoïdes en C21 non 17 hydroxylés
- 5/ - L'aldostérone
- 6/ - La rénine
- 7/ - Les glucocorticoïdes
- 8/ - Les corticoïdes en C19
- 9/ - L'ACTH
- 10/ - FSH-LH

et se font en plusieurs périodes indiquées sur le tableau ci-joint (tableau VI).

- Les dosages de base se font au cours des 2ème, 3ème, 4ème et 5ème séjours sous régime normosodé constant (90 meq/Na/j).

- Une épreuve de charge en potassium est réalisée pendant un mois, du 11 février au 11 mars 1974 avec l'adjonction de cinq cuillères à soupe de gluconate de potassium soit 1,875 g d'ion potassium.

- Une épreuve au synacthène est réalisée du 7 au 11 février 1974 (1 mg/j IM pendant cinq jours).

- Enfin le traitement freinateur est instauré le 12/11/1974 et une nouvelle série d'investigations est effectuée au cours des quatre derniers séjours pour en apprécier l'efficacité.

- Une fenêtre thérapeutique est réalisée du 16 au 24/12/1974, puis le traitement est repris.

1/ - Le potassium (tableau VII)

a) - L'hypokaliémie est constatée dès le premier séjour, les chiffres variant de 2,5 à 3,1 mEq/l. Ces chiffres sont retrouvés lors des hospitalisations suivantes : la moyenne peut être située à 2,9 mEq/l. La tendance à l'alcalose métabolique est nette avec une réserve alcaline variant entre 25,5 et 34 mEq/l et un pH qui lorsqu'il fut mesuré a toujours été supérieur à 7,37.

b) - Le déficit du potassium total a été nettement mis en évidence par la détermination le 17/7/1974 de la masse de potassium total par technique du compteur corporel total (M. GUEY). La masse de potassium total de Josiane est de 56 g pour un poids de 39,8 kg. Les valeurs normales pour un tel poids seraient de 80 à 90 g : on peut donc

Tableau VI

Conduite des explorations et du traitement

Josiane C... (née le 13.3.1960).

11/5/1973	:			
27/5/1973	:	1er séjour		
	:			
17/1/1974	:		7/2/1974	:
	:	2ème séjour	11/2/1974	:
14/2/1974	:			:
	:			:
11/3/1974	:		11/3/1974	:
12/3/1974	:	3ème séjour		:
	:			:
12/7/1974	:			:
	:	4ème séjour		:
19/7/1974	:			:
	:			:
4/11/1974	:			:
	:	5ème séjour	12/11/1974	:
12/11/1974	:			:
	:			:
	:		3/1/1975	:
	:			:
4/4/1975	:			:
	:	6ème séjour		:
	:			:
6/4/1975	:		6/4/1975	:
	:			:
	:			:
	:		23/6/1975	:
13/7/1975	:		8/7/1975	:
	:	7ème séjour		:
	:			:
18/7/1975	:		18/7/1975	:
	:			:
	:			:
	:		12/12/1975	:
16/12/1975	:	8ème séjour		:
24/12/1975	:			:
	:		24/12/1975	:
	:			:
3/1/1976	:	9ème séjour		:
	:			:

Test Synacthène

Potassium (1,985 g ion K⁺)

Cortisone 20mg/j
Ethynyl oestradiol 5 µg
25 j/mois

Hydrocortisone 20 mg/j
Ethinyloestradiol 10 µg
25 j/mois
Duphaston I c du 20 au 25j

Hydrocortisone 15 mg/j
Ethinyloestradiol 10 µg
25 j/mois
Duphaston Ic du 20e au 25e j

Hydrocortisone 15 mg/j

Hydrocortisone 20 mg/j
Ethinyloestradiol 10 µg/
25 j/mois
Duphaston 1c du 20e au 25e j

Hydrocortisone 20 mg/j
Ethinyloestradiol 25 µg/
25 j/mois

estimer quantitativement ce déficit à 20 g soit 23 % de la valeur normale.

c) - L'hyperkaliurie, bien que modérée, est constamment retrouvée supérieure à 30 mEq/24 heures, les taux variant de 32 à 40 mEq/24 heures attestant la perte rénale de potassium, surtout compte tenu de l'hypokaliémie et du déficit potassique total : il s'agit donc d'une hyperkaliurie relative.

d) - Lors du test au Synacthène du 7 au 11 février 1974, l'hypokaliémie a été considérablement aggravée avec, en fin d'épreuve, une alcalose (réserve alcaline à 32,5 mEq/l) hypokaliémique (1,9 mEq/l) très nette. La kaliurie était très importante avec une élimination de 54 mEq/24 heures. L'hypokaliémie est donc due à une accentuation de la fuite rénale de potassium.

e) - La charge en potassium est réalisée du 11 février au 11 mars 1974 par une supplémentation potassique orale journalière de 3,750 g de KCl soit 1,875 g d'ion K^+ . Il est donc administré outre l'apport quotidien de l'alimentation, un apport potassique de 48 mEq/j, l'apport total étant estimé à 70 mEq/j. Au bout d'un mois la kaliémie est normalisée (4 mEq/l) avec correction de l'alcalose métabolique (réserve alcaline : 22 mEq/l). La kaliurie restait importante (45 mEq/24 h) et une bonne quantité du potassium administré est donc éliminé dans les urines. Après arrêt de la supplémentation potassique l'hypokaliémie réapparaît rapidement.

f) - Après mise en route du traitement freinateur on constate dès le deuxième mois une normalisation de la kaliémie (3,7 à 4,1 mEq/l) et de la réserve alcaline (24 à 25,5 mEq/l). La kaliurie reste toutefois à des taux identiques.

g) - Après interruption du traitement, une tendance à l'hypokaliémie réapparaît dès le quatrième jour.

2/ - Le sodium (tableau VII).

a) - Dès le premier séjour la natrémie est légèrement élevée variant entre 135 et 148 mEq/l avec une moyenne de 145 mEq/l.

b) - La natriurie varie de 129 à 158 mEq/24 heures.

c) - L'épreuve au Synacthène n'apporte aucune modification.

Au cours de l'épreuve de charge en potassium la natriurie baisse nettement (81 mEq/24 h) tandis que la kaliurie augmente. Il n'y a toutefois pas de modification de la natrémie.

d) - Le traitement freinateur normalise la natrémie (135 à 140 mEq/l) alors que neuf jours après l'arrêt de l'hydrocortisone la natrémie atteint de nouveau des taux élevés (150 mEq/l).

La natriurie ne varie pas de façon significative.

3/ - Les corticoïdes urinaires de base (tableau VIII)

a) - Dans les conditions de base ces corticoïdes urinaires sont à des taux très faibles, taux correspondant à la limite inférieure de celui d'un petit enfant.

17 OHCS : 0,43 - 0,45 mg/24 h

17 ceto : 1,82 - 2,68 - 0,06 mg/24 h

17 kgs : 1,84 - 0,74 - 1,15 mg/24 h.

Tableau VIII - LES CORTICOIDES DE BASE

- 1 - Effet du test au Synacthène
2 - Effet du traitement freinateur

	Taux normaux mg/24 h	Pas de Traitement		Test au Synacthène				Pas de Traitement	Traitement freinateur	
		3.1.74	6.2.74	7.2.74	8.2.74	9.2.74	10.2.74		12.7.75	13.7.75
17 OHCS	2 - 8	0,43			3,32	2,12	1,61	0,45	0,52	0,54
17 Céto	3 - 12	1,82	2,68	1,35	4,8	6,03	3,66	0,06	1,09	2,04
17 KGS	5 - 12	1,84	0,74	1,12	1,7	3,2	1,95	1,15	0,71	1,58

b) - Après stimulation au Synacthène, ces taux sont multipliés par trois avec maximum au troisième jour de stimulation (tableau VIII).

c) - Le traitement freinateur ne modifie pas ou peu les taux de ces corticoïdes de base. Après huit mois de traitement, on a les taux suivants :

17 OHCS : 0,52 - 0,54 mg/24 h

17 céto : 1,09 - 2,04 mg/24 h

17 KGS : 0,71 - 1,58 mg/24 h

4/ - Les corticoïdes en C₂₁ non hydroxylés (tableau IX).

Tous ces dosages ont été faits sous régime normosodé (80 mEq de Na⁺ par 24 heures).

a) - A l'état de base tous ces composés qui ne réclament pas la 17 hydroxylation sont augmentés.

. Le prégnandiol urinaire, dont les taux sont successivement à 3,04 puis 6,03 et 10,6 mg/24 h (N = 2 à 5 mg/24 h)

. Par ailleurs THDOC (128 et 287 µg/24 h) et THB (774 et 271 µg/24 h) sont à des taux considérables atteignant 20 fois la valeur normale.

. Malheureusement, pour des raisons techniques, les taux de sécrétion de la corticostérone et de la désoxycorticostérone mesurés par dilution isotopique sont ininterprétables.

b) - Après test au Synacthène les variations enregistrées dans les urines ne sont pas significatives :

Prégnandiol : 6,7 mg/24 h

THDOC : 184 µg/24 h

THB : 636 µg/24 h

Tout laisserait donc à penser que tous ces composés, sécrétés en excès, sont déjà stimulés au maximum par l'ACTH endogène et incapables de réagir à une nouvelle stimulation extrinsèque. La production à l'état de base peut être considérée comme atteignant un seuil maxima.

c) Après un traitement freinateur on constate un retour à des taux normaux et même à la limite inférieure de la normale de ces composés.

Prégnandiol : 0,57 mg/24 h

THB : 51,2 µg/24 h

THDOC : 94,5 µg/24 h

Il est remarquable de noter dès le huitième jour après l'interruption du traitement des taux élevés comparables aux taux initiaux et il suffit de trois semaines de reprise du traitement pour obtenir de nouveau un freinage complet.

Il semble donc évident qu'un traitement avec la dexaméthasone ou un autre glucocorticoïde exerce un rôle freinateur efficace, que celui-ci agit rapidement, mais que son effet disparaît dès l'interruption du traitement.

Tableau IX - LES CORTICOIDES en C₂₁ NON 17 HYDROXYLES

	Taux normaux	Taux de base	Test au Synacthène	Traitement freinateur	Après 8 jours de suppression du traitement
PREGNANDIOL URINAIRE	0,1 à 1 mg/24 h	1/2/75 : 3,04mg/24h	6,7 mg/24 h	0,057 mg/24 h	2,64 mg/24 h
		15/7/75 : 6,03mg/24h			
		27/8/75 : 10,6 mg/24h			
THDOC	30 à 90 µg/24 h	6/2/74 : 128µg/24h	184 µg/24h	94,5 µg/24 h	105,6 µg/24 h
		15/7/74 : 287µg/24h			
THB	200 à 400 µg/24 h	6/2/74 : 774µg/24h	636 µg/24h	51,2 µg/24 h	572,25µg/24 h
		15/7/74 : 271µg/24h			

5/ - L'aldostérone (tableau X)

Comme décrit dans la littérature, il existe un hypoaldostéronisme contrastant avec l'élévation des autres minéralocorticoïdes. Une fois cet hypoaldostéronisme établi, nous avons voulu savoir s'il se corrigeait sous stimulation par l'ACTH afin d'éliminer un déficit associé en 18 hydroxylase, hypothèse évoquée par divers auteurs.

a) - Les taux de base sous régime normosodé sont donc trouvés très abaissés :

- l'aldostéronurie est de 2 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$
- l'aldostéronémie est basse, peu modifiée par l'orthostatisme :
 - . couché 34 à 40 pg/ml
 - . debout 25 à 100 pg/ml
- le taux de sécrétion mesuré par dilution isotopique est également très en dessous des valeurs normales : 37,8 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

b) - Lors de la charge en potassium, l'aldostéronémie mesurée après un mois de supplémentation potassique est inchangée :

- . couché : 15 pg/ml
- . debout : 35 pg/ml

c) - Dès le premier jour après stimulation par 1mg de Synacthène IM, l'aldostéronémie est nettement augmentée, les valeurs étant décuplées par rapport aux taux de base :

- . 380 pg/ml 6 heures après la première injection
- . 1500 pg/ml 12 heures après la première injection

Il semble donc évident que la synthèse de l'aldostérone est possible et que l'activité enzymatique de la 18 hydroxylase est normale.

L'aldostéronémie revient cependant à des taux bas et au cinquième jour de l'épreuve l'aldostéronémie est à 35 pg/ml couché, et 25 pg/ml debout. Ces constatations sont donc parfaitement en accord avec les travaux de SCHOLER (203) et BEITEINS (13).

d) - Après traitement freinateur avec la cortisone puis l'hydrocortisone :

- le taux de sécrétion de l'aldostérone est considérablement augmenté puisqu'après trois mois de traitement les valeurs obtenues sont de 181,8 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$.
- Par contre l'aldostéronémie plasmatique est inchangée et non sensible à l'orthostatisme : 32 pg/ml couché et 28 pg/ml debout.

6/ - La rénine (tableau X)

a) - Dans les conditions de base, sous régime normosodé, l'activité rénine plasmatique dosée par méthode radioimmunologique et exprimée en ng d'angiotensine II libérée par litre de plasma et par minute d'incubation, est effondrée et non stimulée par l'orthostatisme :

- . couché : 1,1 et 1,5 ng/l/minute
- . debout : 1,1 et 1,5 ng/l/minute

Tableau X - ALDOSTERONE ET RENINE

	Valeurs normales	Taux de base	Après charge potassique	Après test Synacthène	Sous traitement freinateur avec 20 mg d'hydrocortisone
ALDOSTERONE URINAIRE	<17 µg/24 h	2 µg/24 h			
ALDOSTERONE PLASMATIQUE	C = 30-50 pg/ml D = 100-150 pg/ml	couché : 35-40 pg/ml debout : 25-100 pg/ml	15 pg/ml 35 pg/ml	380 pg/ml 1500 pg/ml	32 pg/ml 28 pg/ml
TAUX SECRETION D'ALDOSTERONE	60 à 160 µg/24 h	4/11/74 : 37,8 µg/24 h			27/3/75 : 181,8 µg/24h
PRA	couché : 23,5 + 3,1 ng/ml/mn	Couché : 1,1 - 1,5 Debout : 1,1 - 1,5	9,4 26,1	1,5 - 2,7 1,5	8,6

b) - Après supplémentation potassique pendant un mois, on observe une élévation relative mais significative de l'activité rénine plasmatique bien que ces taux soient encore inférieurs aux normes du laboratoire :

- . couché 9,4 ng/l/minute
- . debout 26,1 ng/l/minute

Tout se passe donc comme si l'ion potassium avait une action directe sur la sécrétion de rénine en désaccord avec l'opinion émise par BRUNNER (41), pour lequel l'action de l'ion potassium aurait un effet direct sur l'aldostérone en agissant sur la glomérulée.

c) - Lors de l'épreuve au Synacthène, l'activité rénine plasmatique est inchangée, alors que dans le même temps l'aldostéronémie est décuplée : ainsi l'ACTH extrinsèque à doses correctes est capable d'agir directement sur la production d'aldostérone en dehors du système rénine-angiotensine.

d) - Après traitement freinateur assurant un freinage de DOC et de B, l'activité rénine plasmatique, tout en restant à des taux bas pour le laboratoire s'est significativement élevée, atteignant après un an de traitement 8,6 ng/l/minute, soit huit fois le taux initial.

7/ - Les glucocorticoïdes (tableau XI).

Ces composés dont la synthèse nécessite la 17 hydroxylation, sont trouvés à des taux bas. Leur stimulation par l'ACTH permet d'apprécier l'importance du déficit plus ou moins complet de cette enzyme.

a) - A l'état de base :

- dans le sang
 - . la 17 OH progestérone plasmatique est à 11,5 ng/100 ml donc très basse (N = 38,9 ng/100).
 - . le taux de sécrétion du cortisol mesuré par technique de dilution isotopique, est effondré, pratiquement nul, inférieur à 0,1 mg/24 h (N = 15 à 20 mg/24 h).
 - . les corticoïdes plasmatiques mesurés par liaison compétitive des protéines sont faussement élevés car cette technique dose aussi la corticostérone.
- dans les urines, tous les métabolites sont effondrés :
 - . le prégnantriol urinaire est indosable
 - . THF est nul puis à 57 µg/24 h (N = 300 à 1000 µg/24 h)
 - . THE est à 125 puis 218 µg/24 h (N = 800 à 3000 µg/24 h)
 - . le cortisol libre urinaire (30,9 µg/24 h) est faussement élevé, la technique dosant également la corticostérone (N = 20 à 60 µg/24 h).

b) - L'épreuve de charge au potassium n'apporte aucun changement.

c) - Lors de l'épreuve de stimulation au Synacthène, les dosages effectués au cinquième jour de stimulation n'objectivent que très peu de variations, ce qui laisse supposer que le déficit en 17 hydroxylase est sévère.

- . prégnantriol 0,86 mg/24 h
- . THF nul
- . THE 348 µg/24 h.

Tableau XI - LES GLUCOCORTICOIDES ET LEURS DERIVES

	Valeurs normales	Taux de base	Après test au Synacthène	Après charge potassique	Après traitement avec 20 mg d'hydrocortisone	8 jours après interruption du traitement
17 OH progestérone	38,9 + 22 ng/100 ml	11,5		14,2		
Taux de sécrétion du Cortisol	15 - 20 mg/24 h	<0,1 3,4				
Corticoïdes plasmatiques	19 + 4 µg/100 ml	matin 16,9 midi 14,8 soit 3				
Prégnantriol urinaire	0,11 - 0,13 mg/24 h	non dosable	0,86	nul	< 0,1	< 0,1
THF	0,3 à 1 mg/24 h	- nul - 0,057	nul		0,530	0,074
THE	0,8 à 3,1 mg/24 h	- 0,125 - 0,218	0,348		0,600	0,193
Cortisol libre urinaire	10 à 20 µg/24 h	30,9				

d) - Après 12 mois de traitement avec cortisone puis hydrocortisone, les valeurs suivantes sont obtenues :

- . prégnantriol inférieur à 0,1 mg/24 h
- . THE 600,9 μ g/24 h
- . THF 530,5 μ g/24 h

Ces valeurs, bien que demeurant à la limite inférieure de la normale, sont toutefois significativement augmentées par rapport aux taux de base en particulier THE et THF. Ceci est confirmé par un nouvel effondrement des taux à l'arrêt du traitement, puisque après huit jours d'abstention thérapeutique THE = 193 μ g/24 h et THF = 74,5 μ g/24 h. Il est probable que cette élévation des glucocorticoïdes urinaires sous traitement, n'est que le reflet du métabolisme de l'hydrocortisone administrée à titre thérapeutique.

8/ - Les Corticoïdes en C₁₉ et en C₁₈

Leur synthèse nécessite également la 17 hydroxylation et ils sont donc effondrés. Le déficit enzymatique n'est donc pas seulement surrénalien mais également gonadique.

- . DHA plasmatique : 33,7 ng/l (N pour un enfant impubère < 100 ng/100 ml)
- . testostérone plasmatique : 4,7 ng/100 (N < 35 ng/100 ml)
- . oestrogènes urinaires : 3,5 μ g/24 h (N : 5 μ g/24 h).

9/ - Les Stimulines hypophysaires

Fonctionnant par feed-back négatif, elles sont le reflet indirect de leur effecteur et en réponse à l'effondrement des glucocorticoïdes et des corticoïdes en C 19 et C 18, on constate une stimulation logique de leur production.

a) - L'ACTH est nettement élevé dans les conditions de base, peu modifié par l'épreuve de charge potassique. La mise en route du traitement avec 20 mg de cortisone provoque une chute rapide de cette hypersécrétion dès la septième semaine du traitement. Une diminution de la posologie à 15 mg/1 se révèle insuffisante pour freiner ACTH qui est retrouvé à des taux nettement élevés, redevenant normal dès le retour à la posologie initiale. Six jours après interruption de la thérapeutique les taux d'ACTH sont à nouveau très élevés (tableau XII).

	Valeurs normales	Taux de base (31.1.74)	Après charge potassique (12.3.74)	Après traitement freinateur		Après 6 jours d'arrêt du traitement (18.12.75)	Dès le 10 ^e jour de reprise du traitement (3.1.76)
				après 7 semaines avec 20 g de cortisone (3.1.75)	avec seulement 15 mg d'hydrocortisone (15.7.75)		
9 h	<100 pg/ml	186	192	59	166	172	93
12 h		264	207				
18 h		155					

b) - Il en est de même pour FSH et LH qui sont à l'état de base à des taux nettement élevés (tableau XIII).

Le 25 janvier 1974 est réalisé suivant le protocole précédemment décrit, un test au LH-RH.

Temps	FSH mUI/ml	LH mUI/ml
- 15'	33,2	103,2
0	34,9	101,6
10'	34	148,8
20'	45,4	196,8
30'	49,4	291,2
45'	48,8	357,6
60'	58,1	350,4
90'	64,6	320
120'	53,4	246,4
180'	61,9	241,6

Sous l'influence du traitement freinateur FSH et LH sont nettement abaissés bien que à la limite supérieure de la normale.

	FSH mUI/ml	LH mUI/ml
taux de base 18/1/74	52,8	116,4
sous 5 µg Ethinyl-oestradiol depuis sept semaines 3/1/74	18	28
sous 10 µg Ethinyl-oestradiol		
26/3/75	20,5	29
27/3/75	39	57
28/3/75	38	25
1/4/75	19,5	22
2/4/75	24	27
3/4/75	25,5	38

Tableau XIII - FSH et LH

V - PERFUSION DE 17 HYDROXY-PREGNENOLONE

Nous pensions intéressant d'étudier l'intégrité des étapes enzymatiques situées après la 17 hydroxylation. Pour cela, avec l'aide de Melle le Dr de PERETTI, nous avons utilisé un composé 17 hydroxylé, la 17 OH Prénénolone administrée en perfusion. Malheureusement, nous ne sommes pas actuellement en possession des résultats de cette épreuve réalisée en juillet 1975.

VI - EXPLORATION ANATOMIQUE DES GONADES

A la suite des observations de MALLIN (142) et des constatations endoscopiques de LINQUETTE (135) nous avons pensé utile d'explorer les organes génitaux internes de notre malade.

Ces auteurs suggèrent en effet que les taux élevés de gonadotrophine stimulant les gonades peuvent modifier l'aspect anatomique des ovaires, qui prennent un aspect kystique. Ces formations susceptibles de se rompre, peuvent être à la base d'accidents abdominaux aigus.

Notre malade présentait effectivement des taux de FSH et LH élevés depuis probablement plusieurs années, bien que contrairement aux autres observations il s'agisse d'un sujet jeune. Toutefois, pendant les huit mois qui précédaient l'intervention, un traitement substitutif avait été mis en route et la stimulation hypophysaire était donc très atténuée.

Notre malade fut montrée aux gynécologues en vue d'une coelioscopie. En fait, devant la constatation à l'examen (Dr. MIKAELIAN) d'ovaires de petite taille non perçus au TR, il fut décidé, pour éviter tout incident, de renoncer à la coelioscopie au profit d'une laparotomie. Celle-ci fut réalisée le 18 juillet 1975, sous anesthésie générale, et après supplémentation cortisonique (50 mg la veille, le jour de l'intervention et le lendemain). Le Dr. MIKAELIAN et le Pr. ROCHET, après incision de Plannenstier notaient : "A l'exploration, il existe une hypoplasie génitale globale portant sur l'utérus et les annexes ; l'utérus est de type bicorne mais qui reste ébauché dans sa totalité ; les trompes sont hypoplasiques, quant aux gonades, elles sont existantes et les deux ovaires sont rigoureusement identiques : ils sont tous deux fusiformes et oblongs, d'environ 4 cm de grand axe sur 1 cm de petit axe ; ils sont parcelés d'une surface bosselée de type microkystique mais il n'y a pas de contenu liquidien intragonadique".

Les suites opératoires ont été simples, il n'a pas été noté d'accident quelconque ni d'hypotension.

Deux biopsies ovariennes furent effectuées au niveau de l'ovaire droit :

- le premier fragment fut confié aux anatomopathologistes (Dr. N. DUTRIEUX) : "sous une albuginée d'épaisseur normale il existe de nombreux organites ovariens : environ 70 follicules primordiaux et primaires, un organite évolutif sous forme d'un follicule cavitaire, des organites involutifs (3 kystes folliculaires ainsi qu'un follicule atrétique involuté). Par contre, il n'a été observé aucun corps jaune d'ovulation récente ou cicatricielle".

- le second fragment a été confié à Melle le Dr. de PERETTI (Laboratoire du Pr. Jean BERTRAND-INSERM 34). Nous pensions en effet, par une mise en incubation de ce fragment in vitro avec des composés 17 hydroxylés, apporter la preuve du niveau de déficit enzymatique. Dans cette optique, et afin d'éviter toute interaction gênante, le traitement d'éthinyl-oestradiol avait été interrompu 25 jours avant l'intervention. Malheureusement, nous ne possédons pas les conclusions de cette épreuve.

VII - LA CONDUITE DU TRAITEMENT

Compte tenu du déficit en glucocorticoïdes et en corticoïdes en C21, et de l'hypersécrétion des stimulines hypophysaires qui en résulte, le traitement instauré est donc double :

- glucocorticoïdes
- oestrogènes

et ce traitement est à la fois :

- substitutif
- freinateur.

a) - Le traitement glucocorticoïde (cf. tableau VI)

A la fin du bilan, le 12/11/1974, nous avons donc instauré ce traitement, mais alors que tous les auteurs, exception faite de KERSHNAR (119), utilisaient des corticoïdes synthétiques (dexaméthasone ou prednisone), nous avons pensé que l'utilisation d'un corticoïde naturel serait tout aussi efficace dans son rôle freinateur, et surtout plus physiologique si l'on considère son rôle substitutif : dans cet esprit, le traitement a comporté au début 20 mg de cortisone par jour, puis au bout de deux mois et demi (3/1/75), 20 mg d'hydrocortisone avec un régime normosodé, traitement maintenu à l'exception d'une courte période (6/4/75 au 17/7/75) où, comme nous l'avons vu, une diminution de la posologie à 15 mg d'hydrocortisone s'est révélée non satisfaisante.

Après treize mois de traitement continu, nous avons réalisé une courte fenêtre thérapeutique en essayant d'apprécier le retentissement sur la TA et les différents paramètres biologiques (du 12 au 24/12/75).

- les effets métaboliques et hormonaux sont notés précédemment.

- l'effet sur la TA, est manifeste puisque celle-ci initialement à 16/11,5, est retrouvée à 12,5/9 après trois mois de traitement.

Ce chiffre tensionnel restera stable pendant toute la durée du traitement.

Par contre, au cinquième jour après l'interruption des glucocorticoïdes (17/12/75), Josiane présente un accès hypertensif sévère avec tension artérielle à 17/12, céphalées et vomissements. Cette interruption du freinage se traduit parallèlement par une élévation de l'ACTH plasmatique, du prégnandiol urinaire ainsi que THB et THDOC (voir tableau IX et XII). Dès le huitième jour de reprise du traitement, la TA revient aux valeurs initiales (12,5/7) et les paramètres biologiques sont corrigés.

Tout au long de l'évolution nous n'avons jamais noté de complication de l'HTA.

- l'effet sur l'habitus extérieur n'est pas négligeable et les signes d'imprégnation cortisonique sont apparus précocément. En effet, après deux mois et demi de corticothérapie, par ailleurs bien acceptée sur le plan psychologique, la prise de poids est de 3,100 kg et au quatrième mois on note de façon indiscutable un aspect cushingoïde : la malade est bouffie, les yeux enfoncés, elle est irritable, dort mal, mais il n'y a ni vergetures ni douleurs gastriques.

Il s'agit bien d'un effet iatrogène et non du rôle de l'hypersécrétion de l'ACTH, puisqu'à cette époque les taux de l'ACTH plasmatique sont normaux. (59 pg/ml).

Il existe donc un paradoxe entre l'existence d'un syndrome cushinghoïde et une thérapeutique corticoïde à dose physiologique. Il est possible toutefois d'admettre qu'il s'agit là en l'absence d'un régime désodé, de l'effet de l'hypersécrétion de DOC qui bien que freinée reste à des taux au-dessus de la normale ($94,5 \mu\text{g}/24 \text{ h} - \text{N} = 7 \text{ à } 25 \mu\text{g}/24 \text{ h}$).

En raison de cet hypercorticisme, la thérapeutique a été ramenée le 6/4/1975 à 15 mg/jour d'hydrocortisone, ce qui n'a pas empêché une prise pondérale de 3 kg en deux mois et demi. Cette diminution de la corticothérapie n'a d'ailleurs été que transitoire, puisqu'avec 15 mg d'hydrocortisone par jour, le freinage hypophysaire devient insuffisant (166 pg/ml le 15/7/1975).

La dose quotidienne de 20 mg d'hydrocortisone est donc rétablie le 17/1/1975 avec, cette fois, un régime hyposodé : rapidement Josiane va retrouver un habitus normale, perdre $2,500 \text{ kg}$ et actuellement l'aspect de cette fillette est tout à fait harmonieux.

Parallèlement, l'ACTH plasmatique est retrouvé à des taux normaux, (93 pg/ml), ce qui démontre bien que la posologie de 20 mg/jour d'hydrocortisone est la dose thérapeutique minima efficace.

- l'effet sur la taille est difficile à apprécier sur une aussi courte période. Josiane a grandi de 2 cm en 13 mois, mais on constate sur la courbe de SEMPE (205) une tendance au rattrapage statural, retard constitué entre l'âge de 11 ans et 14 ans, probablement en raison de l'absence du pic de croissance prépubertaire.

L'âge osseux évolue parallèlement à l'âge chronologique. On ne note pas d'ostéoporose.

Actuellement ce traitement est poursuivi aux mêmes posologies et il semble, comme le démontre la fenêtre thérapeutique, indispensable.

b) - Les oestrogènes et les progestatifs

Au début du traitement, soit à l'âge de 14 ans 11 mois, on ne note aucun signe de puberté : pas de règles, pas de développement mammaire, pas de pilosité axillaire ou pubienne et Josiane reçoit alors $5 \gamma/\text{jour}$ d'éthinyl-oestradiol 25 jour par mois.

En janvier 1975, soit après deux mois de traitement, on ne note aucune modification et la posologie quotidienne est portée à 10γ sur le même mode cyclique.

En outre, malgré son inutilité théorique, puisque la progestérone est située en amont du blocage enzymatique, il est prescrit un comprimé par jour de Duphaston du 20e au 25e jour du cycle (du 3/1/75 au 12/12/75).

Lorsque nous avons revu notre petite malade en juillet 1975, soit après huit mois de traitement, on notait un développement mammaire stade S2. Par contre, il n'y a toujours pas de menstruations, pas de pilosité axillaire mais un début de pilosité pubienne.

Ce traitement est parfaitement supporté et est actuellement poursuivi (avec $25 \gamma/\text{j}$ depuis le 24/12/75) dans l'espoir d'assurer à cette fillette une féminisation complète. Parallèlement, on observe comme nous l'avons vu, un freinage de FSH et LH.

VIII - EN RESUME

Il s'agit d'une enfant née à terme, après une grossesse marquée par une albuminurie, mais il n'y a aucun antécédent hypertensif dans la famille de Josiane.

Dès les premières années de la vie on découvre une albuminurie intermittente et on note une tendance particulière aux infections.

L'hypertension est dépistée à l'âge de 13 ans à l'occasion d'un épisode abdominal aigu associé à une hypokaliémie et une absence complète des caractères sexuels secondaires.

Biologiquement, BIGLIERI (16), dès 1966, établissait les caractéristiques principales de cette maladie, et l'on retrouve effectivement :

- une hypokaliémie chronique par fuite rénale de potassium, avec déficit potassique total.

- une élévation des dérivés situés en amont de la 17 hydroxylation (DOC et B) et de leurs métabolites.

- une baisse de la production d'aldostérone et de l'activité rénine plasmatique.

- un effondrement des dérivés en aval de la 17 hydroxylation : glucocorticoïdes et corticoïdes en C_{19} et C_{18} .

- une élévation des stimulines hypophysaires (ACTH, FSH et LH).

Le test au Synacthène n'influence pas la sécrétion des glucocorticoïdes, ce qui traduit probablement l'importance du déficit enzymatique. Par contre, en décuplant le taux de production de l'aldostérone, il affirme l'absence de déficit associé en 18 hydroxylase.

Comme indiqué dans la littérature, le traitement glucocorticoïde provoque un freinage de l'ACTH et des minéralocorticoïdes et une chute de la TA dès le deuxième mois de traitement.

Le traitement substitutif oestrogénique permet d'obtenir au bout de huit mois un début de développement des caractères sexuels secondaires.

Cette observation de déficit en 17 hydroxylase, bien que exceptionnelle par l'âge précoce du diagnostic, est donc tout à fait comparable cliniquement et biologiquement à celle de BIGLIERI et des quatorze autres cas de la littérature dont nous allons nous efforcer de faire une synthèse.

- LE TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN 17 β -HYDROXYLASE -

I - ETIOLOGIE

Il est logique à priori de considérer comme possible, ainsi que dans les autres déficits enzymatiques des hyperplasies surrénales, une transmission autosomique récessive : c'est ce que suggère MALLIN (142) en présentant l'observation de deux soeurs ainsi qu'ALVAREZ lorsqu'il publie le cas de deux frères.

Cette maladie peut donc avoir un caractère familial sans que cela soit formel : sur les 15 cas colligés :

- 4 cas (BIBLIERI (16) - 2 MALLIN (42) - LINQUETTE (135) peuvent être considérés comme familiaux,

- dans 5 cas on ne retrouve aucun antécédent,

- enfin dans 6 observations cette notion n'est pas précisée.

Il s'agit donc d'une maladie rare puisque nous n'avons pu en réunir que quinze observations dans la littérature.

Bien qu'il y ait une légère prépondérance féminine (9 cas sur 15), cette différence n'est pas significative et les deux sexes semblent atteints avec la même fréquence.

II - LE DEBUT DE LA MALADIE

Il est classiquement tardif et il était admis que les quinze premières années de la vie étaient normales : en fait la méconnaissance de la maladie est probablement responsable de ce diagnostic tardif, car il est incontestable que l'HTA existe à un âge précoce. Même si ce travail ne faisait qu'attirer l'attention sur ce point, il valait la peine d'être entrepris, en permettant d'envisager ce diagnostic devant l'existence d'une HTA avec hypokaliémie ou retard pubertaire.

En reprenant les 14 observations de la littérature, le diagnostic le plus précoce est porté à 17 ans, le plus tardif à 48 ans ; l'âge diagnostic moyen est de 25 ans.

Il est pourtant intéressant de remarquer que dans ces mêmes observations l'âge d'apparition des premiers symptômes est beaucoup plus précoce, de 14 à 38 ans avec même une ambiguïté sexuelle néonatale et que l'âge moyen est de 17 ans et demi : dans l'absolu il y a donc 7 ans et demi entre la découverte du premier symptôme et l'âge du diagnostic.

Le mode de révélation de ce déficit enzymatique est donc :

- une HTA dans la plupart des cas (10/15), découverte soit à l'examen systématique, soit en raison de troubles fonctionnels discrets, mais jamais une complication de l'HTA n'a révélé l'affection.

- une aménorrhée avec absence de caractères sexuels secondaires, et qui a été le signe d'appel dans onze cas sur quinze,

- une ambiguïté sexuelle, et qui a attiré l'attention des observateurs dans trois cas,

- et enfin, dans les deux cas de MALLIN (42), le mode révélateur a été brutal sous forme d'un tableau abdominal aigu avec torsion ou rupture de l'ovaire.

En fait, comme on le constate, si l'existence d'un seul de ces signes d'appel est peu évocatrice, la plupart du temps c'est leur association qui a orienté le diagnostic.

III - LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE est résumée sur le tableau XIV

A - Les signes mineurs

1/ - L'aspect général de ces malades est en général eunuchoidé (6 cas sur 9) mais ils n'ont pas de caractéristique particulière exceptée l'obésité nette du malade de NEW (166) : 106 kg pour 1,79 m ; pas de dysmorphie faciale, pas d'anomalie des extrémités ; par contre, plusieurs auteurs remarquent l'existence d'une peau lisse, mince, et d'anomalie des cheveux (BIGLIERI (16) (NEW) (166), mais pas d'anomalie des phanères.

2/ - La croissance staturo-pondérale de ces malades est normale, et la plupart atteignent une taille adulte.

T. moyenne des femmes: 168 cm (159 à 179)

T. moyenne des hommes : 173 cm (170 à 177)

certaines femme ayant même une taille importante comme la malade de BIGLIERI (16) (179 cm).

3/ - L'âge osseux est retardé comme l'on pouvait s'y attendre en raison du déficit des hormones sexuelles, mais de façon relativement modérée ; pour les patients de NEW (166) et KONDO (120) même, l'âge osseux correspond à l'âge chronologique.

Au total, chez huit patients où l'âge osseux est connu, l'âge chronologique est significativement différent de l'âge osseux :

- âge chronologique moyen : 19 ans

- âge osseux moyen : 15 ans

et en fait, compte tenu du mode d'action des oestrogènes et androgènes sur la croissance et la maturation osseuses, il est probable que le calcul de l'âge osseux soit un bon point de repère pour apprécier, d'une part la précocité du déficit enzymatique et d'autre part, l'intensité du blocage plus ou moins complet : en effet, plus le déficit enzymatique est important, et précoce dans sa révélation, plus son action se traduira à ce niveau par un retard de maturation osseuse.

Il est intéressant dans notre observation, de signaler le retard de l'âge osseux à un âge précoce, avant l'élévation des taux d'oestrogènes. Cela semble mettre en évidence le rôle des hormones surrénaliennes, en particu-

lier la DHA (abaissée dans notre observation) sur l'âge osseux de façon précoce.

4/ - Sur le plan osseux toujours, MALLIN (142) chez ses deux patientes, signale une ostéoporose et des ostéochondromes tandis que le Pr. Agrégé TOURNIAIRE (220) note, outre une ostéoporose diffuse, une absence de soudure épiphysaire et un fragment cunéiforme dans la deuxième phalange des deux index. Ces aspects sont assez proches de ceux que l'on peut observer dans le syndrome de Turner et on peut peut-être les rapporter à l'hypoestrogénie. Cette observation du Pr. TOURNIAIRE semble affirmer la responsabilité des androgènes surrénaux dans la maturation osseuse : en effet, dans les déficits androgéniques gonadiques, la soudure épiphysaire, bien que retardée, est effective à cet âge.

5/ - Parmi ces signes mineurs nous pensons qu'il faut tout particulièrement attirer l'attention sur la fréquence des épisodes infectieux qu'il s'agisse des affections ORL ou pulmonaires, ou de la multiplicité et de la répétition des maladies infantiles banales.

BIGLIERI (16) dans son observation princeps avait déjà attiré l'attention sur ce caractère particulier et nous le retrouvons mentionné dans les observations de GOLDSMITH (91) et LINQUETTE (135), TOURNIAIRE (220) et la nôtre, soit 5 cas sur 15.

A priori, il s'agit là d'un élément inattendu car s'il est connu que la production de cortisol diminue la production d'anticorps, et abaisse la réponse tissulaire, dans le cas présent les taux de sécrétion de cortisol est au contraire abaissé.

Faut-il admettre qu'un taux minimum de cortisol soit malgré tout nécessaire pour la synthèse des anticorps ou bien s'agit-il du reflet de l'action glucocorticoïde de la DOC et de corticostérone à des taux nettement excessifs ?

6/ - Par contre, en raison de l'hypocortisolémie on est en droit d'attendre chez ces sujets des malaises hypoglycémiques, des tendances lipothy-miques, voire des accidents aigus au cours de stress ou d'intervention chirurgicale.

En fait, et cela est surprenant, si on fait exception de l'observation princeps de BIGLIERI, où l'on note à l'occasion d'épisodes infectieux deux comas cédant au glucosé I.V, il n'est jamais noté ailleurs d'accident hypoglycémique. Mieux même, de nombreux sujets ont été opérés, parfois à l'occasion de tableaux dramatiques comme les deux soeurs dont l'observation est rapportée par MALLIN (142), et malgré l'absence de supplémentation corticoïde, aucun choc, aucune hypoglycémie, aucun accident anesthésique ou post-opératoire n'est signalé. Le métabolisme glucidique a été exploré chez quelques-uns de ces patients :

- une HPG réalisée par KONDON (120), MANTERO (143) et DE LANGE (63) chez leurs patients est normale. Pour notre part, la courbe de notre malade est également considérée comme normale bien que le retour à la normale de la glycémie soit tardif (1,10 g/l à la quatrième heure) ; parallèlement la montée de l'insuline plasmatique est normale.

- une hypoglycémie insulinique réalisée par GOLDSMITH (91) est normale ; chez notre malade on observe une hypoglycémie très rapide avec malaise à la trentième minute de l'épreuve.

Il semble donc établi que malgré le déficit cortisonique, il n'y ait que rarement, chez ces malades avec déficit en 17 hydroxylase, un retentissement clinique. Il est alors vraisemblable que la corticostérone sécrétée en excès, compense ce déficit par son activité glucocorticoïde. Il est aussi possible que l'hypokaliémie intervienne pour atténuer l'effet de ce déficit sur le métabolisme glucidique. En effet l'hypokaliémie

- est une des causes de l'élévation de la glycémie (CONN 49). Mais notre malade n'a pas une courbe de type prédiabétique,

- diminue la sécrétion d'insuline (CONN et GORDEN) (50),

- diminue l'action de l'insuline (ZIERLER) (236), le potassium étant utile à deux points d'impact cellulaire de l'insuline : l'ATP ase d'une part, la glucokinase de l'autre.

7/ - Les signes abdominaux sont majeurs et au premier plan dans les observations de MALLIN (142) et on les retrouve mentionnés chez le malade de LINQUETTE (135) : il s'agit de syndromes abdominaux aigus avec ventre chirurgical amenant à l'intervention et à la découverte chez les deux patientes de MALLIN (142) de kystes lutéiniques des ovaires avec torsion et nécrose. Comme nous aurons l'occasion de le voir cet aspect kystique des ovaire est régulièrement observé sous l'action et la stimulation permanente par les gonadotrophines hypophysaires.

Un freinage précoce de ces stimulines par un traitement oestrogénique évite cette stimulation et limite le risque de ces complications aiguës.

B - Les signes majeurs

Il s'agit de signes constants dont la présence doit être exigée pour affirmer le diagnostic :

1/ - L'hypertension artérielle est comme nous l'avons vu un des signes d'appel les plus fréquents. Sur les quinze observations colligées toutefois, l'HTA n'a été le premier signe à retenir l'attention que dans quatre cas (MILLS (151) - MANTERO (143) - BRICAIRE (35) - et notre observation). Dans les onze autres observations cependant elle était immédiatement retrouvée dès qu'un autre signe d'appel amenait à pratiquer l'examen du patient.

En fait, comme le montre notre observation, l'HTA existe précocément, mais encore faut-il pour la dépister, la rechercher ; il s'agit là d'un rôle de dépistage et malheureusement, on s'aperçoit trop souvent encore que la prise de TA n'est pas un acte habituel lors de l'examen systématique d'un jeune enfant.

- cette HTA est souvent élevée, les chiffres systoliques variant de 14 à 22 (moyenne = 18) pour des chiffres diastoliques de 10 à 15 (moyenne = 13).

Elle semble indépendante de l'âge puisqu'on trouve les mêmes chiffres aux deux extrêmes d'âge (16/11 pour notre malade à 14 ans de même que pour le sujet du Pr. TOURNIAIRE âgé de 48 ans).

Elle est permanente, sans phénomène paroxystique.

- la plupart du temps elle est asymptomatique, seul le malade de BRICAIRE (35) se plaignait de violentes céphalées.

- son retentissement viscéral est en général minime :

- . jamais de complications vasculaires ou neurologiques.
- . seuls notre malade et celui de MONTERO (143) présentaient une albuminurie intermittente sans qu'il soit certain qu'il s'agisse d'une néphropathie hypertensive.
- . des signes ophtalmologiques sous forme d'exsudats ou de petites flammèches hémorragiques ne sont retrouvés à l'examen du F.O que chez quatre malades (BIGLIERI (10)

MANTERO (143) - DE LANGE (63) - TOURNIAIRE (220).

. un retentissement cardiaque est par contre plus fréquemment retrouvé non pas sous forme de cardiomégalie mais par la constatation d'anomalies électriques : en effet dans 5 cas sur 9 où un ECG a été pratiqué, il existe d'indiscutables signes d'HYG.

En somme, l'HTA chez ces malades est constante, probablement précoce, asymptomatique et responsable comme toute HTA de complications en fonction de son intensité et de son ancienneté.

2/ - L'hypokaliémie est retrouvée dans toutes les observations exception faite du malade de NEW (166), probablement en raison d'une sécrétion moindre de DOC.

- . Il s'agit d'une hypokaliémie souvent majeure, toujours retrouvée inférieure à 3,1 meq/l, les chiffres variant de 1,2 à 3,1 meq/l avec une moyenne à 2,6 meq/l.
- . elle est toujours accompagnée d'une alcalose métabolique ($PH > 7,35$; $RA > 25$ meq/l) et la natrémie est à la limite supérieure de la normale.
- . elle est due à une fuite rénale de potassium et la kaliurèse malgré une kaliémie basse, est toujours supérieure à 30 meq/24 h : la moyenne pour les cinq cas où elle est mentionnée (KONDO (120) - GOLDSMITH (91) - BRICAIRE (35) BIGLIERI (16) et notre observation) est de 52 meq/24 h.
- . elle aboutit donc à une diminution du potassium échangeable (HAMMERSTEIN (101) - LINQUETTE (135) ou du potassium total (notre observation).

Les conséquences cliniques habituelles sont rarement au premier plan (SANN (199)) :

- le syndrome polyuro-polydypsique n'est jamais mentionné et il est peu probable que la discrète protéinurie notée chez notre malade et celui de MANTERO soit à rapporter à l'hypokaliémie. En effet, la protéinurie de notre patient est transitoire et son tracé immunoélectrophorétique "de type glomérulaire moyennement sélectif".

- la courbe d'HPG n'a pas cet aspect paradiabétique que l'on peut trouver lors des hypokaliémies chroniques.

mais par contre :

- les manifestations tétaniformes avec accès de paresthésie des extrémités, crampes musculaires ou faiblesses, sont notées par BIGLIERI (16) et GOLDSMITH (91). MANTERO (143) attribue à cette hypokaliémie la responsabilité d'épisodes répétés de parésie faciale.

- les anomalies électrocardiographiques de l'hypokaliémie chronique sont souvent retrouvées soit sous forme d'une onde U qui modifie l'onde T, soit sous forme d'un sous décalage de ST, ou d'anomalies du complexe QRS avec contradictions ventriculaires prématurées.

Lorsqu'elles ont été recherchées, ces anomalies sont retrouvées dans trois cas (BIGLIERI (16), TRONCHETTI (221) et notre observation) alors que dans cinq cas l'ECG est normal.

En somme il existe de façon constante une hypokaliémie chronique par perte rénale de potassium, conséquence de l'hyperminéralocorticisme dont la tolérance clinique et biologique est le plus souvent excellente.

3/ - Les anomalies des organes génitaux

a) - Chez les sujets génétiquement féminins, il n'y a jusqu'à la puberté aucune anomalie génitale mais le déficit enzymatique détermine une absence totale de développement pubertaire.

. aménorrhée primaire constante qui apparaît parfois comme un symptôme révélateur et dans notre série la malade a consulté 6 fois sur 9 pour une aménorrhée. Toutefois cette symptomatologie peut être négligée par la malade ou traitée par le médecin avec une thérapeutique cyclique hormonale en l'absence de symptômes associés.

Ainsi, dans trois cas sur six où la symptomatologie inaugurale a été l'aménorrhée, les patientes ont reçu un traitement cyclique oestro-progestatif. L'âge moyen de consultation pour une aménorrhée a été de 20 ans (17 à 26 ans).

. l'absence de développement mammaire est constante et retrouvée chez tous les sujets sauf le malade de NEW de même que l'absence de pilosité axillaire ou pubienne.

. les OGE sont infantiles, hypoplasiques dans 6 cas sur 7 où leur aspect est mentionné : le clitoris est atrophique, les petites lèvres hypoplasiques, la vulve à orientation antérieure.

Le TV montre un orifice rétréci, objective un utérus de petite dimension avec des ovaires de petite taille, non perçus.

Les prélèvements cytologiques n'objectivent aucun signe d'imprégnation oestrogénique.

. les OGI sont infantiles, jamais perçus à l'examen gynécologique.

Toutefois, jusqu'alors, exception faite des deux observations de MALLIN (142) où le tableau abdominal aigu avait imposé l'intervention, et de l'observation de LINQUETTE (135), peu d'études anatomopathologiques ont été faites.

En effet, MALLIN rapporte le cas des deux soeurs qui successivement présentent des tableaux aigus :

- .. la première à 18 ans avec torsion d'un ovaire hémorragique gauche, de la taille d'une balle de base-ball, alors que l'ovaire droit a une taille normale mais un aspect polykystique.

L'examen microscopique ne montre à gauche qu'une hémorragie massive entourée de tissu fibro collagèneux où l'on reconnaissait que peu de tissu ovarien avec quelques rares ovules entourés de cellules folliculaires ; à droite, l'aspect montre un stroma fibreux sans hyperplasie, beaucoup de follicules de De Graaf avec quelques grosses vésicules limitées par des cellules granuleuses.

- .. la seconde à 17 ans et demi présente des lésions identiques à gauche, l'ovaire étant hémorragique et tordu par deux tours et demi, tandis que l'ovaire droit est cystique, dur, scléreux et à 19 ans est lui-même sujet à une nouvelle lésion hémorragique.

TABLEAU XIV - ASPECT CLINIQUE DU

	Sexe Génétique	Caractère familial	Age des 1er symp- tômes. Années.	Age du diagnos- tic. Années.	Age osseux. Années	Signe d'appel	HTA. cm d'Hg	Hypokaliémie mEq/l	
BIGLIERI	F	+	17	35		HTA. Amé- norrhée	22/14	2,7	
GOLDSMITH	F		26	35		HTA. Amé- norrhée	14/10	3,2	
MALLIN	F	+	17	20	13	kyste ovaire	15/10	2,8	
MALLIN	F	+	16,5	19	12	kyste ovaire	14/10	3,1	
MILLS	F		14	18	19	HTA	22/12	2,1	
NEW	M	0	16,5	19	26	Ambiguïté sexuelle	15/9	4,4	
KONDO	M		22	26		HTA. Amé- norrhée	22/12	2,7	
MANTERO	M	0	13	18		HTA	22/14	2,9	
LINQUETTE	F	+	18	21	16	Aménor- rhée.	22/15	2,4	
BRICAIRE	M	0	27	33		HTA	22/15	2,5	
DE LANGE	F	0	20	20	13	Aménor- rhée	17/12	2,5	
HAMMERSTEIN	M		17	17		Aménor- rhée			
TRONCHETTI	F			21		HTA. Amé- norrhée		1,2	
TOURNIAIRE	M		38	48		HTA. Amé- norrhée	16/9	2,6	
Notre Obs.	F	0	13	14	9,5	HTA	16/11	2,7	

DEFICIT EN 17 α HYDROXYLASE

	Hypoglycémie	Signes infectieux	Signes abdominaux	Signes osseux	OGE	Aménorrhée	Seins	Pilosité.	Complication de l'HTA	
									F.O	HVG
	+	+			Infantiles	+	0	0	+	+
	0	+			Infantiles	+	0	faible	0	0
	0		+	+	N	+	0	0		
	0		+	+		+	0	0		
	0					+	0	0		
	0	0			Ambigus	+	Gynécomastie	0		
	0				Infantiles	+	Prépubères	0	0	+
	0				Ambigus	+	0	0	+	+
	0	+	+		Infantiles	+	0	0	0	0
	0				Infantiles	+	0	0	0	0
	0	0			Infantiles	+	0	0	+	+
	0				Infantiles	+	0	0		
	0				Infantiles	+	Prépubères	0		
	0	+		+	Infantiles	+	N	0	+	+
	0	+	+		N	+	0	0	0	0

Dans les deux cas, l'utérus est confirmé comme infantile. L'observation de LINQUETTE confirme un utérus de petite taille avec des trompes grêles et des ovaires en noyau de datte d'allure kystique.

L'examen anatomopathologique d'une biopsie ovarienne montre un tissu normal avec de nombreux ovocytes et des follicules primordiaux.

Dans notre observation, comme il est décrit plus haut, tout le tractus génital interne est infantile. Les ovaires de dimension normale mais oblongs, ont un aspect kystique.

La biopsie montre l'absence de corps jaune mais la présence de nombreux follicules primordiaux et primaires.

En somme tous ces critères traduisant l'hypooestrogénie sont formels : aménorrhée, absence de seins et de pilosité axillaire et pubienne. Les OGE sont normaux ou infantiles avec des ovaires d'aspect kystique probablement par suite de la stimulation permanente par FSH-LH entretenue par la baisse du taux circulant des oestrogènes : un jour ou l'autre ces ovaires kystiques risquent la rupture ou la torsion d'où l'intérêt du traitement substitutif précoce qui diminue la stimulation gonadotrophique.

Dans notre observation l'aspect microscopique de l'ovaire est subnormal avec présence de nombreux follicules primaires et tout à fait aptes, moyennant une sécrétion hormonale correcte, à provoquer une ovulation. Nous n'avons pu doser régulièrement au cours d'un cycle l'activité hormonale et l'évolution de FSH et LH mais il est probable que l'on aurait mis en évidence l'absence de pic correspondant à l'ovulation.

b) - Chez les sujets génétiquement mâles dont le caryotype est 44 XY, le tableau clinique est celui d'un pseudohermaphrodisme mâle. C'est le cas de six sujets de cette série.

- Cette ambiguïté sexuelle peut prendre différents aspects et se révéler plus ou moins précocement. En fait dans 5 cas sur 6, la féminisation des OGE est totale, l'enfant est déclarée et élevée en fille. Ce n'est qu'à la puberté, devant l'aménorrhée et l'absence de caractères sexuels secondaires que le diagnostic se pose : à cette époque les OGE sont considérés par tous les auteurs comme infantiles. Seul le malade de NEW (166) se révèle dès la période néo-natale par une ambiguïté sexuelle avec "grandes lèvres ou scrotum bifide contenant des corps ovales (testicules) qui à droite est descendu et à gauche se trouve au pôle supérieur des lèvres ; large prépuce et pénis rudimentaire ; une gorge urétrale est visible à la surface qui est divisée en deux moitiés. "Ce n'est qu'à 20 mois après un premier bilan qu'il est considéré et élevé comme mâle avec traitement androgénique et multiples interventions urologiques.

C'est donc la plupart du temps une aménorrhée ou l'absence de caractères sexuels secondaires (pilosité axillaire et pubienne, mue de la voix) qui attire l'attention et peut faire réaliser une laparotomie pour explorer les OGI.

Toutefois, en ce qui concerne le malade de BRICAIRE (35), c'est pour une hernie inguinale droite à 32 ans qu'est pratiquée une laparotomie qui découvre en fait un testicule.

- Les OGI tels qu'on les découvre à la laparotomie sont des gonades mâles sous forme de deux petits testicules atrophiques avec parfois épидидyme et déférent. Par contre, on ne retrouve aucune trace de formation müllérienne : pas d'ovaire, pas d'utérus, pas de trompes. Ces constatations vont tout à fait dans le sens des travaux de JOST (114), repris par Nathalie JOSSO (110 - 111 - 112 - 113) sur la différenciation sexuelle.

En effet, tandis que le développement des OGE est largement sous la dépendance des androgènes, ce que traduit l'absence de virilisation, on constate que dans tous les cas la laparotomie a mis en évidence l'absence totale de formation mullérienne. Il y a donc eu régression de cette ébauche embryonnaire qui ne peut être sous la dépendance de la testostérone et des androgènes présents à des taux infimes. Il existe donc au niveau du testicule un inhibiteur mullérien, autre qu'un stéroïde, l'inhibine qui est synthétisé par le testicule foetal jusqu'à la 28ème semaine pour disparaître définitivement après la naissance. Cette inhibine ou AMH (Anti-Mullérienne-Hormone) serait synthétisée par les cellules de Sertoli et pourrait être classée biochimiquement comme une foetoprotéine (JOSSO (113)).

Quant au système de WOLF normalement sous la dépendance de la testostérone, il peut ou non se développer selon le degré de déficit.

- L'aspect anatomique des testicules montre un aspect scléreux avec atrophie des tubes séminifères et absence totale de spermatogénèse. Les cellules de Leyding sont augmentées en nombre et hyperplasiées, probablement en raison de la stimulation gonadotrophique hypophysaire.

- L'absence de caractères sexuels secondaires est en principe accompagnée de l'absence de développement mammaire ou d'une nette hypoplasie. Toutefois, le malade de NEW (166) présente une gynécomastie importante apparue à l'âge de 16 ans et ayant nécessité une mastectomie montrant un lobule inhabituel plein d'acini. On ne peut se contenter de parler de gynécomastie banale de l'adolescent car elle est très marquée et d'aspect anatomopathologique différent. Le contrôle du développement mammaire n'est pas encore entièrement établi mais il fait intervenir sur un complexe mammogène préparé par un équilibre oestrogénostatif, une activité hypophysaire indispensable où l'on discute le rôle de FSH-LH, et de la prolectine.

Le testicule humain aurait un rôle inhibiteur sur le développement mammaire. On pourrait ainsi envisager que le testicule anormal de ces patients ne permet pas à cette inhibition de s'exercer, ou bien le rôle des gonadotrophines hypophysaires secrétées en excès, ou encore comme dans certaines observations, le rôle direct de la DOC sur le développement mammaire. Mais tous ces faits sont communs aux autres observations sans qu'il y ait pour autant hypertrophie mammaire.

Nous ne pouvons donc que constater, sans fournir d'explication logique.

En somme, chez le sujet génétiquement mâle, on est en présence d'un pseudohermaphrodisme mâle pour lequel la féminisation est le plus souvent complète. Ainsi l'ambiguïté sexuelle passe inaperçue et l'attention ne sera éveillée, comme chez les filles génétiques, que devant un retard pubertaire.

IV - LA SYMPTOMATOLOGIE BIOLOGIQUE

Ayant déjà abordé le problème de l'hypokaliémie, nous n'envisageons ici que l'exploration endocrinienne et nous verrons successivement :

- les corticoïdes urinaires simples
- les dérivés en C_{21} ne nécessitant pas la 17 hydroxylation
- l'aldostérone et la rénine plasmatique
- les glucocorticoïdes et les corticoïdes C_{19} 17 hydroxylés
- les stimulines hypophysaires

- les épreuves dynamiques.

1/ - Les corticoïdes urinaires simples, 17 hydroxycorticostéroïdes, 17 cétostéroïdes et corticoïdes cétogéniques sont toujours abaissés, voire indétectables et ce dans toutes les observations (Tableau XV).

- les 17 hydroxycorticostéroïdes ou chromogène de Porter et Silber, reflet de la sécrétion glucocorticoïde, sont très abaissés en fonction de l'intensité du déficit enzymatique. En raison du dosage sélectif du cortisol, de la cortisone et de leurs principaux métabolites (en dehors de toute interaction avec les minéralocorticoïdes ou corticoïdes en C19,) c'est probablement le dosage simple le plus valable. Les taux obtenus varient de 0 à 3,4 mg par 24 h. avec une moyenne de 1,4 mg par 24 h.

- les 17 cétostéroïdes, moins sélectifs, sont toutefois nettement abaissés traduisant aussi le déficit au niveau gonadique : les valeurs trouvées sur les quinze observations varient de 0 à 8 mg par 24 h avec un taux moyen de 3 mg par 24 h.

- Naturellement, les corticoïdes cétogéniques sont aussi abaissés avec une valeur moyenne de 2,4 mg/24 h (0,8 à 5,1 mg/24 h) mais leur caractère moins sélectif les rend d'intérêt moindre.

2/ - Certains stéroïdes en C21, dérivés de la progestérone ne nécessitent pas la 17 hydroxylation et leur synthèse est normale. Ils sont donc situés en amont du blocage enzymatique et sécrétés en excès en raison de la perpétuelle stimulation en ACTH (Tableau XVI).

- Dans le sang les dosages portent sur :

. la progestérone plasmatique, premier maillon de la chaîne se trouve à des taux supérieurs à la normale dans 7 observations sur 8, mais les chiffres obtenus sont souvent modérément élevés ; le malade de NEW a même un taux de progestérone plasmatique normal.

Peut-on alors envisager que ce métabolite ne s'accumule pas sous cette forme mais poursuit rapidement, dès sa synthèse, son engagement dans la voie enzymatique suivante ?

. la corticostérone plasmatique est par contre très élevée, atteignant des taux considérables, jusqu'à 80 fois le taux normal : les taux varient de 10 à 87 µg/100 ml avec une moyenne de 27,5 µg/100 ml.

- Les taux de sécrétion de DOC et corticostérone sont aussi très élevés :

. le taux de sécrétion de corticostérone est multiplié de 20 à 100 fois, les taux obtenus variant de 30 à 270 mg/24 h avec un taux moyen de 71 mg/24 h (N = 1-4 mg/24 h).

. le taux de sécrétion de DOC varie de 0,76 à 5 mg/24 h avec un taux moyen de 2,4 mg/24 h (N < 0,5 mg/24 h).

- Les dosages urinaires sont le reflet de cette hyperactivité :

. les tétrahydrodérivés sont nettement élevés
THB = 0,774 à 6,04 mg/24 h (moyenne = 2,72 mg/24 h)
(N < 0,4 mg/24 h).

Tableau XV + LES CORTICOIDES URINAIRES DE BASE

Valeurs normales	17 OHCS	17 céto	KGS
	4 à 7 mg/24 h	6 à 18 mg/24 h	5 à 12 mg/24 h
BIGLIERI	0	5	
GOLDSMITH	< 2	8	3,6
MALLIN	0,7	1,5	
MALLIN	0,7	1,1	
NEW	2,7	5,9	
MILLS		2,6	1,5
KONDO	0,7 à 2,7	0,4 à 2,1	
MANTERO	0,2 à 2,9	0,8 à 3,7	0,8
LINQUETTE	1,7 à 1,9	0,7 à 1,8	
BRICAIRE	3,4	5,6	
DE LANGE		5	1,7
HAMMERSTEIN	non dosable	non dosable	
TRONCHETTI	2	2,2	
TOURNIAIRE	1,52 à 1,76	1,93 à 2,96	5,1
notre observation	0,43	1,82 à 2,68	0,74 à 1,84

Tableau XVI - L'ACTIVITE DES COMPOSES C₂₁ NON 17 HYDROXYLES

	Progestérone plasmatique	Corticostérone plasmatique	Taux de sécré- tion Corticos- térone	Taux de sécré- tion DOC	Prégnandi- ol urinaire	THB	THDOC
Valeurs nor- males	0,02 à 0,1 µg/100	< 1 µg/100	1 à 4 mg/24h	< 0,5 mg/24 h	0,1 à 1 mg/ 24 h	200 à 400 µg/ 24 h	30 à 90 µg/ 24 h
BIGLIERI	0,21	21 à 31	112 à 124	4	2 à 11		500
GOLDSMITH	2,5		44,3	1,4	21	1 738	32,1
MALLIN						2 040	107,4
MALLIN							
MILLS	0,8	14,9	30				
NEW	0,02		34	0,76	0,29		
KONDO		12,2 à 15,7			9,6 à 10,9	6 040	
MANTERO		26,8			4		780
LINQUETTE		36	41		6,9 à 7,1		
BRICAIRE	0,18	17			6,7	3 300	3 700
DE LANGE	0,067	11 à 23	32,7		7,9	1 660	
HAMMERSTEIN	6			1,11			
TRONCHETTI		10 à 12			5,3	3 500	
TOURNIAIRE	1,220	87	270	5			
Notre obser- vation					10,6	774	128

THDOC = 30 à 3700 μ g/24 h (moyenne = 876 μ g/24 h)
(N = 30 à 80 μ g/24 h).

. Le prégnandiol urinaire est aussi élevé, mais souvent de façon plus modérée traduisant le relatif équilibre de la progestérone plasmatique : les taux obtenus varient de 2 à 21 mg/24 h avec un taux moyen à 7,9 mg/24 h. Toutefois ces taux doivent être considérés comme nettement élevés s'il s'agit soit d'un homme, soit d'une femme impubère. Comme on pouvait s'y attendre le malade de NEW qui avait un taux de progestérone plasmatique non élevé a aussi un prégnandiol urinaire bas.

En somme, tous ces composés ne nécessitant pas l'enzyme d fici nte, sont accumulés en excès, ce qui peut d'une certaine manière, permettre une vie normale même en l'absence des composés F et S car leur activité glucocortico ide à ces doses est certaine.

3/ - L'aldostérone et l'activité rénine plasmatique

Les constatations faites ici sont à priori surprenantes et ont, pendant longtemps, laissé perplexe : en effet, l'aldostérone, st ro ide en C21 ne nécessitant pas pour sa synthèse la 17 hydroxylation, devrait avoir un taux de production élevé d'autant que cliniquement il existe un hyperaldostéronisme. Nous avons vu que la rétention sodée provoquée par l'hypersécrétion de DOC et B est responsable d'une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans toutes les observations l'aldostéronémie, l'aldostéronurie et le taux de sécrétion de l'aldostérone sont bas (tableau XVII).

- l'aldostéronémie est indétectable ou très basse (25 pg/ml) dans les deux cas où elle est mesurée. Elle ne réagit pas à l'orthostatisme.

- parallèlement, l'aldostéronurie est toujours basse ou à la limite inférieure de la normale, parfois nulle, les taux variant de 0 à 3,5 μ g/24 h, avec un taux moyen de 1,4 μ g/24 h. Les composés tétrahydrodérivés sont de même indétectables ou effondrés (0 à 5 μ g/24 h).

- le taux de sécrétion de l'aldostérone est le reflet de cette mise au repos, le taux variant dans chaque observation de 10 à 38 μ g/24 h (moyenne : 22 μ g/24 h).

- un facteur positif : le rôle de la dépression du système rénine-angiotensine est affirmé par la constatation, après traitement freinateur, d'un retour à des taux plus élevés de la rénine plasmatique et de l'aldostérone.

Les dosages de l'activité rénine-plasmatique effectués par différentes méthodes biologiques ou radioimmunologiques dans 10 des 15 observations de la littérature sont toujours effondrés, voire indétectables (cf. tableau XVII) et ne réagissent pas à l'orthostatisme.

En somme, on a donc à faire à une hypertension   rénine basse et   un syndrome d'hyperaldostéronisme avec aldostérone effondrée, ces troubles étant corrigés par le traitement freinateur.

Tableau XVII - L'ALDOSTERONE ET L'ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE

	Aldostérone urinaire	Aldorstérone plasmatique	TH aldo	Taux de sécrétion d'Aldostérone	Activité rénine plasmatique (PRA)
Valeurs normales	3 à 15 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$	30 à 300 pg/ml	15 à 60 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$	60 à 160 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$	
BIGLIERI		indéetectable	0 - 5	10 - 18	indéetectable
GOLDSMITH				29	indéetectable
MALLIN	0,5				
MALLIN	0,5				
MILLS					
NEW	0,98 à 3			12	0,1 mg/ml/h N = 2 à 7
KONDO					0,89 ng/l/mn N = 150 - 300
MANTERO	0,9 - 3,2				0,3 ng/l/mn N = 9 + 7,6
LINQUETTE	3,5		5		0,1 ng/ml/h N = 1 à 2
BRICAIRE			indéetectable		
DE LANGE	2				5 $\text{ng}/10\text{ml}/3\text{h}$ N = 40 à 100
HAMMERSTEIN				38	0,48 - 0,61 ng/ml/h - N: 2 à 13
TRONCHETTI	0				
TOURNIAIRE				18	5,3 - 6 ng/l/mn N = 23,5 + 3,1
Notre Obs.	2	C = 35 D = 25		37,8	1,1 ng/l/mn N = 23,5 + 3,1

4/ - Les glucocorticoïdes

Ils sont donc des stéroïdes C21 mais hydroxylés en 17, qui nécessitent la 17 hydroxylase ; l'absence de cette enzyme entraîne donc une chute de la formation de ces composés qui sera plus ou moins intense selon l'intensité du déficit (tableau XVIII).

- dans le sang :

- . le cortisol plasmatique est, dans toutes les observations où il est dosé, abaissé au moins de la moitié de sa valeur normale, les taux variant de 0 à 9 μg /100, avec une valeur moyenne très basse de 2,6 μg /100, et le composé S chez le malade de TRONCHETTI est indosable.

- . Par contre les 11 OH corticostéroïdes plasmatiques dans les trois observations où ils sont dosés (MANTERO - TRONCHETTI et notre observation) sont paradoxalement élevés : en fait ce phénomène n'a rien d'étonnant si l'on considère que la technique de dosage par liaison compétitive des protéines dose également la corticostérone sécrétée en excès.

- . les 17 hydroxyprogestérone et 17 hydroxyprégnénolone sont subnormales ou abaissées mais de façon discrète, sans aucune comparaison avec le cortisol ou le composé S. Il semble peu logique d'envisager comme NEW que cette faible baisse, voire ces taux normaux, traduisent un déficit enzymatique partiel car dans ce cas, les autres 17 hydroxylés seraient variables dans les mêmes proportions et l'on serait étonné par la discordance entre l'intensité des signes cliniques et la discrétion des anomalies biologiques.

Or, nous avons déjà vu que la progestérone n'était pas élevée de façon aussi importante que les autres minéralocorticoïdes ; parallèlement la 17 OH Progestérone et la 17 OH Prégnénolone ne sont pas effondrées comme le cortisol ou le composé S : peut-on alors supposer, entre ces deux composés une espèce de balance s'effectuant par une voie parallèle ? Dans cette hypothèse nous n'avons pas eu connaissance à ce jour, de travaux mettant en évidence une 17 α hydroxylation hépatique comme cela a été suggéré pour la 3 β ol deshydrogénation ; il nous semble qu'il y aurait là une explication satisfaisante.

- Les taux de sécrétion du cortisol et du composé S traduisent sans ambiguïté le déficit enzymatique, le taux de sécrétion du cortisol étant toujours effondré, voire nul (moyenne = 3 mg/24 h) de même que celui du composé S dosé chez le malade de NEW (0,051 mg/24 h).

- Dans les urines, les composés tétrahydrodérivés sont à des taux infimes, souvent non dosables :

- . THE indétectable 1 fois sur 3
- . THF indétectable 2 fois sur 5
- . THS indétectable 2 fois sur 3

Le Prénantriol est lui aussi très abaissé, les taux variant de 0 à 0,4 mg/24 h (moyenne = 0,2 mg/24 h). Le malade de NEW fait toutefois exception, le taux normal de Prénantriol étant le reflet de la 17 hydroxyprogestérone et 17 hydroxyprégnénolone toutes deux normales.

Tableau XVIII - ACTIVITE GLUCOCORTICOIDE (Composés C₂₁ 17 hydroxylés) et FONCTION
CORTICOTROPHIQUE

	Cortisol plasmati que	Taux de sécrétion du corti- sol	17 OH Progesté rone	17 OH Prégnéno lone	11 OH corticos téroides plasmati ques	Prégnan- triol	THS	THF	THE	ACTH
Valeurs normales	13,7 μ g/100	20 mg/ 24 h	0,095 μ g/ 100	0,19 μ g/ 100	12 + 5 μ g/ 100	0,1 à 1 mg/24h	0,5 mg/ 24 h	0,60 à 1,6 mg/ 24 h	1 à 4mg/ 24 h	
BIGLIERI	0	0								2mu/100 N = 0,2
GOLDSMITH	2 à 7	3				indétec table				1,4mu/ml N:0,3 à 0,7
MILLS	2,7	2,1								
NEW		2,8	0,091	0,20		1,9				
KONDO	3,6-5,3					0,29		0,07		0,9mu/dl N = 0,5
MANTERO	0,4				19-61	0,432				
LINQUETTE	3	1,1				0,1-0,3		0,28	0,38	
BRICAIRE	9	18	0,063	0,141		0,1	0,6			1,2mu/100 N = 0,2
DE LANGE	1,5	< 0,5				0,4	indétec.	indétec.	indétec.	
HAMMERSTEIN	0,46									
TRONCHETTI	0				80	0,1		0,5	0,5	
TOURNIAIRE		0,56	0,029							17 pg/ml N=40-100
notre obser- vation		< 0,1	0,011		3-16,9	indétec- table		indétec- table	0,125	186pg/ml N=40-100

En résumé, les glucocorticoïdes dont la synthèse nécessite la 17 hydroxylation sont effondrés à des taux infimes, incompatibles avec la vie si leur déficit n'était pas compensé par l'activité glucocorticoïde relative des minéralocorticoïdes.

Il semble difficile à priori d'établir un lien de cause à effet entre le taux plasmatique du cortisol et l'intensité du déficit enzymatique.

Toutefois, le malade de BIGLIERI, dont le cortisol plasmatique et le taux de sécrétion du cortisol sont nuls, est le seul à présenter des accidents hypoglycémiques graves. Au contraire, le patient de NEW où les taux sont nettement plus élevés est le seul mâle dont la féminisation ne soit pas complète.

Il y a donc probablement une relation de cause à effet mais la différence de méthodologie, d'âge, et le nombre restreint de cas interdisent pour l'instant des conclusions plus formelles.

5/ - La fonction des stéroïdes en C₁₉ et en C₁₈

Les composés stéroïdes en C₁₉ et les oestrogènes nécessitent aussi pour leur synthèse une 17 hydroxylation. Contrairement aux composés précédents dont la synthèse est uniquement surrénalienne, certains de ces composés peuvent aussi être produits par les gonades, ovaires chez la fille, testicules chez le garçon : c'est le cas de la Δ^4 androsténédione, étiocholanolone, androestérone, testostérone et oestrogènes, tandis que la DHA bien que stéroïde en C₁₉ est d'origine surrénalienne.

Ce déficit en 17 hydroxylase pourrait être uniquement surrénalien.

Or les autres déficits enzymatiques de la stéroïdogénèse connus et qui s'associent à un pseudohermaphrodisme mâle, c'est-à-dire déficit en 17 et 20 desmolase et 3 β ol déshydrogénase, atteignent à la fois la surrénale et les gonades. C'est aussi le cas ici, la preuve en est apportée par l'effondrement dans le sang et dans les urines de ces composés qu'ils soient d'origine gonadique ou surrénale, et la présence à des taux élevés des gonadotrophines hypophysaires, stimulées par feed-back (tableau XIX).

- Dans le sang, la DHA plasmatique d'origine surrénalienne, est effondrée à des taux inférieurs à 200 fois par rapport aux valeurs normales, que ce soit chez le sujet masculin (NEW et TOURNIAIRE), ou féminin (notre observation).

Il en est de même pour les composés d'origine gonadique, la Δ^4 androsténédione plasmatique chez le sujet 44 XX (BIGLIERI et GOLDSMITH) ou 44 XY (TOURNIAIRE) est abaissée. La testostérone plasmatique a été déterminée chez sept patients, quatre filles (BIGLIERI - GOLDSMITH - LINQUETTE - notre observation) et trois garçons (NEW - BRICAIRE - TOURNIAIRE) et dans les deux cas, elle est effondrée de façon comparable sans distinction significative.

- Dans les urines :

. DHA urinaire est abaissé mais moins nettement pour les sujets masculins (0,66 et 1,1 mg/24 h) que féminins (0,11 et 0).

. Il en est de même pour l'étiocholamolone et l'androstérone urinaire où les taux sont très abaissés mais 3 à 4 fois moins chez le garçon (0,13 et 0,1 contre 0,53 pour l'androstérone ; 0,20 et 0,10 contre 0,66 pour l'étiocholanolone) mais il est difficile d'en tirer des conclusions sur un échantillonnage aussi faible.

. La testostérone urinaire est abaissée voire nulle dans l'un et l'autre cas.

Tableau XIX - FONCTION DES STEROIDES C₁₈ ET C₁₉ 17 HYDROXYLES ET DES GONADOTROPHINES
HYPOPHYSAIRES

	DHA plasmati que	Δ 4 Androsté nédione plasmati que	Testosté rone plas matique	DHA urinaire	Etiocho lanolone urinaire	Testos- térone urinaire	Oestrogè nes uri- naires	Androsté rone uri- naire	FSH	LH
Valeurs normales	64,2 ng/ 100	0,107µg/ 100	0,8µg/ 100	2 mg/ 24 h	1 à 3 mg/ 24 h	40-200 µg/24h	10 µg/ 24 h	3 mg/ 24 h	< 20 mIu/ml	10 à 20 mIu/ml
BIGLIERI		0,068	0,014	0,11-0,17	0,20-0,40		< 2	0,13-0,24	138	
GOLDSMITH		< 0,01	< 0,01	indétec table	0,1		1,1	0,1		72
MILLS							1,7			
NEW			0,04				0,11		106	364
KONDO				< 0,66	< 0,66		0,- 5	0,53	> 32	
MANTERO						3	22 - 36			30 - 37
LINQUETTE			22µg/110 ml N = 10-80			13				73
BRICAIRE			0,010	1,1			11,4		94	63,8
DE LANGE							< 7			4200mIu/ 100 ml N=250 à 2500
HAMMERSTEIN						non détec- table	non détec- table		aug- mentés	augmen- tés
TRONCHETTI							9,1			
TOURNIAIRE	27	0,003	0,017						77-122	130-160
notre Obser- vation	33,7		0,047				3,5		34,9	101

. tandis que les oestrogènes sont à des taux très bas, même pour des hommes ; toutefois on remarquera que les deux malades de MANTERO et BRICAIRE ont par contre un taux d'oestrogènes urinaires élevé : faut-il y voir une coïncidence, il s'agit de deux sujets 44 XY avec féminisation parfaite mais accidentellement castrés ? Au contraire, les quatre autres sujets avec pseudohermaphrodisme mâle, non castrés, ont une sécrétion faible d'oestrogènes : le testicule, bien que non fonctionnel a-t-il un rôle d'inhibition sur la sécrétion oestrogénique peut-être en orientant la synthèse des C19 vers les androgènes ; en son absence, cette voie négligée, toute la production 17 hydroxylée serait au profit des oestrogènes.

6/ - Les stimulines hypophysaires

Elles agissent soit sur la fonction glucocorticoïde soit sur les corticoïdes en C19 et C18, et sécrétées par l'hypophyse, elles obéissent à une régulation neurohormonale par feed-back négatif : en l'absence de leur effecteur, elles sont stimulées et atteignent des taux élevés.

- la corticotrophine (ACTH), dans les six observations où ce dosage est effectué, est nettement augmentée, que l'on utilise un dosage biologique ou radioimmunologique. Elle ne présente plus, comme le montre notre observation, de cycle nyctéméral : le maximum de sécrétion chez notre patiente est obtenu à 12 heures et non pas en début de matinée.

- les gonadotrophines, FSH (Folliculo-Stimuline Hormone) et LH (Luteinizing Hormone) sont toujours à des taux très élevés que ce soit chez le garçon ou la fille, sans différence significative entre les deux :

FSH	32 à 138	mIU/ml
LH	73 à 364	mIU/ml

Un test au LH-RH effectué dans notre observation montre des taux de départ élevés, une stimulation normale des gonadotrophines, bien que un peu atténuée : les possibilités de sécrétion des gonadotrophines ne sont donc pas totalement utilisées par le feed-back.

7/ - Les épreuves dynamiques

- Test à la métopyrone

Il inhibe la 11 hydroxylation et provoque une accumulation des composés en amont du blocage : DOC et ses dérivés (THDOC). Les composés en aval, au contraire, diminuent : corticostérone et THB.

Normalement, le composé S et THS, également en amont du blocage, par la métopyrone devraient être élevés ; or, dans les observations de déficit en 17 hydroxylase, du fait de ce blocage, ils ne s'élèvent pas.

Ces résultats conformes aux prévisions, retrouvés par BIGLIERI, NEW, DE LANGE, et MANTERO ne semblent de guère d'intérêt, et au contraire, l'accumulation de DOC provoque une rétention de sodium et accentue le déficit de la balance potassique.

- Test à la gonadotrophine chorionique

Réalisé par NEW (5000 uIM/j pendant trois jours), il objective l'absence d'élévation des taux de testostérone plasmatique et des 17 cétostéroïdes, confirmant donc le déficit enzymatique au niveau des testicules.

- Test à la testostérone

Il peut être utilisé pour éliminer un éventuel diagnostic de testicule féminisant :

- . soit à long terme (NEW), en observant l'apparition d'une virilisation après traitement avec la testostérone
- . soit à court terme (MANTERO), en affirmant l'action anabolisante de la testostérone.

- Test au Synacthène (tableaux XX et XXI)

C'est sûrement le test le plus intéressant à plusieurs titres :

- . il objective l'absence de stimulation des glucocorticoïdes et des corticoïdes en C19 ;
- . il étudie la stimulation ou l'indifférence des minéralocorticoïdes déjà stimulés physiologiquement par l'ACTH intrinsèque.
- . il affirme l'intégrité de l'étape finale de la synthèse de l'aldostérone (18 hydroxylation) en mettant en évidence l'élévation des taux d'aldostérone sous stimulation par l'ACTH.

En fait, l'interprétation de ce test est difficile. La corticostérone et la DOC sont déjà stimulées intrinsèquement, ne réagissant plus ou incomplètement à une nouvelle stimulation. D'autre part, l'aldostérone synthétisée uniquement dans la zone glomérulée est peu sensible à l'ACTH ; il convient donc d'utiliser des doses d'ACTH importantes et de réaliser des dosages précoces, le pic de la sécrétion d'aldostérone étant obtenu dans les premières 24 heures (SCHOLER (203)).

C'est pourquoi, alors que ce test a été réalisé par dix auteurs :

- . 6 fois, il n'y a eu aucune modification
- . 2 fois (DE LANGE - TRONCHETTI), on a noté une élévation de la corticostérone et de ses métabolites avec exagération du syndrome de rétention de sel et de potassium.
- . 3 fois seulement l'aldostérone a été dosée :
 - .. chez le malade de BIGLIERI où le dosage n'est fait qu'au cinquième jour de Synacthène : on n'est donc pas étonné de l'absence de stimulation,
 - .. chez le malade de NEW où le dosage fait dans les premières 24 heures montre des taux d'aldostérone multipliés par onze.
 - .. chez notre malade où l'aldostéronémie monte à la sixième heure et surtout douzième heure mais est à nouveau basse au cinquième jour.
- . Jamais il n'y a eu d'élévation des glucocorticoïdes.

8/ - Les explorations particulières

- La mise en incubation de tissu gonadique avec des composés stéroïdes peut être réalisée :

- . soit avec des composés situés avant la 17 hydroxylation pour juger de leur absence de transformation ce qui confirme le blocage.
- . soit avec des composés situés après la 17 hydroxylation pour suivre les différentes étapes suivantes et juger de l'intégrité des autres réactions enzymatiques.

Tableau XX - TEST A L'ACTH (1ère partie)

		BIGLIERI		GOLDSMITH		MILLS		NEW		KONDO	
		avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
ACTH	Taux normaux	40 u X 2 IM 5 jours		250 u IV en 6 h.		20 u/j pendant 3 jours		40 u IV par jour		1 mg pendant 3 jours	
17 OH mg/24 h	2 à 8			1,6	idem	2,6	idem	3,4 - 6	6,6	0,7-2,7	1,1-1,6
17 ceto mg/24 h	3 à 12					1,5	idem	2,3 - 3,7	5,9	0,4-2,1	2 - 6,8
Cortisol plasmatique µg/100	19										
Prégnantiol mg/24 h	0,11 à 2			2 - 7	idem	2,7	6,3			3,6-5,3	3,7
THE mg/24 h	0,8 à 3,1							1,5	1,5		
THF mg/24 h	0,3 à 1										
Aldostérone plasmatique pg/ml	C : 30-50 D: 100-150										
Costicostérone plasmatique µg/100	< 1	taux de sécrétion 112mg/24 116				14,9	12,6			12,2 - 15,7	4,9 - 14,4
Prégnandiol mg/24 h	0,1 à 1										
Aldostérone urinaire mg/24 h	3 à 15							0,98-3	11		
sécrétion aldo µg/24h	60 à 160	10,5	15,6								
THB mg/24 h	0,2 à 0,4										
THDOC mg/24 h	0,03 à 0,09										

Tableau XXI - TEST A L'ACTH (2ème partie)

	Taux normaux	MANTERO		BRICAIRE		DE LANGE		TRONCHETTI		Observation personnelle 1 mg/j IM pendant 5 jours
		avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	
ACTH		25 u IV en 6 h pendant 2 j	750 u IV/J pendant 2 jours	0,15 mg IV en perfusion de 3 heures	250 u IV/J					
17 OH mg/24 h	2 à 8	0,2-2,9	3,1	3,4	3,1					0,43
17 céto mg/24 h	3 à 12	0,8-3,6	5,9	5,6	7,1	5	3,4			1,82
Cortisol plasmatique µg/100	19					1,5	2,4	0	0	
Prégnantriol mg/24h	0,11 à 2			0,1	0					n.d.
THE mg/ 24 h	0,8 à 3,1					n.d.	n.d.			125
THF mg/24 h	0,3 à 1					n.d.	n.d.			n.d.
Aldostérone plasmatique pg/100	C:30-50 D:100-150									C: 15 380 35 D: 35 1500 25
Aldostérone urinaire µg/24 h	3 à 15									
ou sécrétion d'aldostérone µg/24 h	60 à 160									
Cortisone plasmatique µg/100	< 1					16	23	10-12	22,1	
Prégnandirol mg/24h	0,1 à 1			6,7	7					3,04
THB mg/24 h	0,2 à 0,4					1,66	3,20			0,774
THDOC mg/24 h	0,03 à 0,09									0,128
										0,184

Le premier, HAMMERSTEIN, chez un sujet qui présentait un pseudohermaphrodisme mâle, a réalisé cette étude en utilisant les testicules obtenus par la castration du sujet qui était conservé en fille : l'absence de transformation des composés C21 en C19 ou C18 confirme le déficit total de la 17 hydroxylation.

- La perfusion expérimentale de composés 17 hydroxylés est d'intérêt purement didactique. Elle confirmerait l'intégrité des réactions enzymatiques suivant la 17 hydroxylation.

On pourrait de même par la perfusion de composés non 17 hydroxylés objectiver le déficit en 17 hydroxylase.

V - LE TRAITEMENT

On peut envisager comme moyen thérapeutique :

- les régimes hyposodés
- le traitement avec les antagonistes de l'aldostérone

mais en fait, le traitement est à l'image des autres hyperplasies surrénales, à la fois :

- freinateur avec la dexaméthazone le plus souvent ou un autre glucocorticoïde, ce traitement étant d'ailleurs également substitutif, compensant le déficit en cortisone et cortisol.

↳ substitutif d'autre part avec selon les cas des oestrogènes ou la testostérone qui ont d'ailleurs en même temps un rôle freinateur sur les gonadotrophines hypophysaires.

1/ - Les régimes hyposodés

En l'absence d'un traitement associé ils sont sans aucun effet non seulement sur le bilan endocrinien mais aussi sur la natrémie ou la kaliémie. Selon DE LANGE ou BIGLIERI, ils diminuent insensiblement le déficit de la balance potassique.

2/ - La spironolactone

C'est un antagoniste de l'aldostérone mais aussi des autres minéralocorticoïdes, en particulier la DOC et la corticostérone. Elle agit directement au niveau du tubule rénal en inhibant l'action des minéralocorticoïdes (ERBLER (70)).

La spironolactone a été utilisée chez les malades de DE LANGE et MANTERO, qui constatent en quelques jours une négativation du bilan endocrinien, une positivation de la balance potassique. La kaliémie toutefois, ne se normalise qu'après restriction sodée.

Aucun des deux auteurs n'observe de modification de la TA.

- Faut-il en conclure que la durée du traitement (5 jours et 14 jours) n'est pas suffisante pour permettre une modification des chiffres tensionnels ? On pourrait rapprocher ce fait des observations, dont la nôtre, où après freination à la dexaméthazone, il faut plusieurs mois pour voir chuter la TA.

- ou bien peut-on envisager que l'action de ces minéralocorticoïdes sur la TA ne passe pas uniquement par les mécanismes de rétention sodée.

3/ - Le traitement glucocorticoïde (cf. tableau XXII et XXIII).

C'est en fait "le" traitement, puisque en interrompant le feed-back, le glucocorticoïde freine l'action de l'ACTH et par conséquent la stimulation des minéralocorticoïdes.

Avec le retour à des taux normaux de la DOC et de la corticostérone, le syndrome d'hyperminéralocorticisme disparaît : TA, kaliémie, balances sodée et potassique redeviennent normales. En conséquence, l'effet de la rétention sodée sur le système rénine-angiotensine étant suspendu, on assiste à un retour à des taux plus élevés de l'activité rénine plasmatique puis de l'aldostérone.

- Le choix du glucocorticoïde freinateur.

Il semblait habituel d'utiliser comme freinateur, à la suite de BIGLIERI, la dexaméthazone, ou parfois la prednisone (KONDO). De toute façon, il s'agit de glucocorticoïdes de synthèse dont l'activité glucocorticoïde proprement dite est limitée.

Or, on est en présence d'un déficit de cortisol et de cortisone et l'action de ce freinateur va être de diminuer la sécrétion de DOC et de corticostérone qui assuraient alors, par leurs taux élevés, l'effet glucocorticoïde. Il convient donc de compenser ce défaut d'effet corticoïde et plutôt que d'adjoindre de l'hydrocortisone à la dexaméthazone, il nous semble plus logique d'utiliser d'emblée, à la fois comme traitement freinateur et substitutif, la cortisone ou l'hydrocortisone.

La posologie doit être adaptée et il faut trouver un juste équilibre entre une dose suffisante pour obtenir un effet freinateur et une dose minimale n'ayant pas d'effet secondaire d'imprégnation cortisonique.

Nous voyons sur le tableau récapitulatif (tableau XXII) que ces posologies sont très variables allant de 0,5 mg/J à 8 mg/j. En fait, la posologie employée le plus couramment avec une efficacité correcte semble être de 0,75 à 1,5 mg/j ; TOURNIAIRE, obligé de réduire la posologie à 0,25 mg/j constatait l'insuffisance de freination.

En ce qui concerne notre observation, nous avons donc utilisé la cortisone puis l'hydrocortisone à la dose de 20 mg (avec une courte période intermédiaire où la posologie était réduite à 15 mg/j d'hydrocortisone).

- La rapidité d'action.

Elle est variable, non seulement en fonction de la réceptivité du sujet, peut-être de la dose thérapeutique utilisée mais aussi suivant le mode d'appréciation de cette efficacité : selon les auteurs, les critères d'efficacité sont soit la diminution de l'HTA, soit la remontée de la kaliémie, soit la diminution des taux de minéralocorticoïdes.

Elle varie de trois jours à un an, mais pour cette dernière malade de BRICAIRE, il n'y a pas eu de contrôle antérieur et il est probable que l'action bénéfique est plus précoce.

- Nécessité d'un régime désodé ?

Il est bien évident, comme le montre MANTERO, que l'adjonction d'un régime désodé (20 meq/j) au traitement freinateur accentue la négativation de la balance sodée et la positivation de la balance potassique, normalisant plus rapidement et plus efficacement la TA.

Toutefois, en adjoignant simultanément ces deux effets on risque d'obtenir une exagération de l'effet recherché et comme dans l'observation de BIGLIERI, aboutir à un véritable syndrome de perte de sel (nécessitant une administration

supplémentaire de 12 à 16 g de sodium par jour et du 9 alphafluorohydrocortisone) avec une hyperkaliémie dangereuse (6,7 meq/l). Il ne semble donc pas utile d'adjoindre systématiquement au début un régime désodé au traitement freinateur. Par contre, on peut très bien l'envisager dans un second temps, si l'effet se révèle insuffisant ou pour éviter les manifestations d'hypercorticisme.

- Les effets secondaires

. les signes d'hypercorticisme peuvent survenir plus ou moins rapidement après l'instauration du traitement, parfois moins de six mois :

- .. prise de poids
- .. faciès bouffi et aspect cushingoïde
- .. vergetures

En fait ces manifestations sont assez fréquentes puisque six des malades en présentent les symptômes. De plus :

- .. l'un d'eux présente des douleurs gastriques
- .. l'autre garde une TA élevée, qui chute à l'arrêt du traitement comme si le surdosage était responsable de l'HTA.

. A l'inverse, deux malades accusent une perte de poids importante concomitante pour l'un d'une hyperazotémie (0,95 g/l). Il est probable que cette perte de poids est due à un syndrome de perte de sel comme nous l'avons vu précédemment, responsable d'une hémococoncentration avec hyperazotémie.

Le malade de TOURNIAIRE présentait également pour des posologies importantes une hyperazotémie avec hyperkaliémie.

- Les effets cliniques et électrolytiques (tableau XXII).

Après un délai plus ou moins court, la TA s'abaisse et redevient normale.

La balance sodée se négative, la balance potassique se positive, la kaliémie redevient normale.

- Les effets sur les glucocorticoïdes et l'ACTH.

Le traitement freine la stimulation hypophysaire, c'est là la base étiopathogénique du traitement. Toutefois, aussi curieux que ce soit, seul le malade de TOURNIAIRE avant le nôtre a pu prouver par un dosage de l'ACTH plasmatique la réalité de cette hypothèse.

Les glucocorticoïdes, déjà à des taux très abaissés, sont peu modifiés. Toutefois, leur taux est légèrement diminué prouvant que le déficit enzymatique n'est pas total et que la stimulation par l'ACTH est, à un degré minime mais certain, effective sur ces composés (tableau XXIII).

- Les effets sur les corticoïdes non 17 hydroxylés.

Tous les composés C21, non hydroxylés, sont considérablement abaissés par le traitement, que ce soit la progestérone, la corticostérone, la DOC ou leurs métabolites urinaires. Les taux obtenus restent cependant subnormaux et il est probable que l'action freinatrice n'est pas complète (tableau XXIV).

- Les effets sur l'activité rénine plasmatique et l'aldostérone (Tableau XXIV).

Comme nous l'avons vu précédemment, la levée de l'effet inhibiteur sur le système rénine-angiotensine provoque un retour à des taux normaux de l'activité rénine plasmatique et à sa suite de l'aldostérone.

Seulement cinq observations outre la nôtre ont bénéficié d'un dosage de l'activité rénine plasmatique avant et après traitement. Dans tous les cas PRA augmente après traitement et revient même 4 fois sur 5 à un taux normal. En outre, PRA répond désormais à l'orthostatisme.

Cependant, alors que chez huit malades on peut disposer de dosages de l'aldostérone urinaire ou plasmatique avant et après traitement, dans quatre cas seulement l'aldostérone s'élève à des taux normaux. Il faut en fait remarquer que ces dosages sont souvent faits avec peu de recul par rapport à l'instauration du traitement et il est certain qu'il existe un retard au rétablissement d'une production normale d'aldostérone. Ainsi, chez le malade de DE LANGE, l'aldostérone reste basse après deux mois de traitement puis augmente nettement pour atteindre un taux normal au sixième mois.

Comme nous l'avons vu précédemment, ce retard est expliqué par l'inertie de la zone glomérulée, mise au repos depuis plus ou moins longtemps. Ce phénomène est le même que celui observé dans les syndromes de CONN après ablation de l'adénome.

- La poursuite du traitement.

Bien que le recul soit encore insuffisant, il nous semble que le traitement doit être poursuivi indéfiniment. Les observations de BIGLIERI, MALLIN et autres montrent en effet, dès l'arrêt du traitement, un retour aux perturbations antérieures. Notre observation est à cet égard spectaculaire.

Il convient donc, vu la longueur du traitement de rechercher la dose minimale acceptable.

4/ - Le traitement oestrogénique ou androgénique

Il a pour double but :

- d'assurer un développement aussi normal que possible des OGE et des caractères sexuels secondaires rendu impossible spontanément par le défaut de C19 ou C18.

- de freiner la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et d'éviter ainsi le risque d'accident kystique au niveau des ovaires.

Il doit être aussi maintenu pendant toute la durée d'activité génitale.

- Chez le sujet élevé en garçon qui dans notre série est unique, NEW a utilisé l'énanthate de testostérone (400 mg IM/j) et ultérieurement le propionate de testostérone (25 mg IM tous les 15 jours). Au bout de six semaines le sujet manifestait les premiers signes de virilisation : modification de la voix, acnée, pilosité pubienne et axillaire, barbe, augmentation de la force musculaire. Par contre, par d'augmentation de la taille du phallus.

- Chez le sujet élevé en fille, qu'il s'agisse réellement d'une fille génétique ou d'un pseudohermaphrodisme mâle avec féminisation complète, il faut (après castration chez ces derniers) utiliser un traitement substitutif,

- . soit oestrogénique simple si l'on veut seulement un habitus externe féminin (cas des pseudohermaphrodismes mâles)
- . soit administrer des oestrogènes sur un mode cyclique si l'on veut obtenir en outre une menstruation artificielle chez une femme jeune.

Les associations médicamenteuses sont multiples et pour notre part nous avons utilisé l'éthinylœstradiol à la dose de 10µg/j 20 jours par mois. L'effet de ce traitement sur l'habitus est souvent long, ce qui explique que peu d'observations fassent mention des résultats. Seulement quatre observations nous permettent d'envisager cette efficacité :

- . La malade de LE LANGE a pu obtenir une menstruation artificielle en même temps que les caractères sexuels secondaires au bout de trois mois.
- . les malades de MALLIN (3 mois), GOLDSMITH (6 mois) LINQUETTE et nous-même (7 mois), obtiennent un développement mammaire mais pas jusqu'alors de menstruation. Nous espérons bien avec la poursuite du traitement obtenir des cycles artificiels.

- Que ce soit chez le sujet 44 XX ou 44 XY, les gonadotrophines hypophysaires sont abaissées. Ainsi nous avons vu dans notre observation des taux subnormaux de FSH et LH sous traitement oestroprogestatif. Il en est de même pour le malade de MALLIN où LH passe de 4200 à 55 mIU/100 ml. Toutefois jusqu'alors, aucune observation n'attirait l'attention sur ce freinage et sa nécessité pour éviter toute complication de stimulation ovarienne.

VI - CONCLUSION

Le déficit en 17 hydroxylase est une maladie rare caractérisée par :

- l'élévation des minéralocorticoïdes en amont du blocage, responsables de :
 - . l'HTA
 - . de l'hypokaliémie chronique
 - . de l'inhibition du système rénine-angiotensine
- l'effondrement des glucocorticoïdes qui peuvent expliquer :
 - . les accidents hypoglycémiques
 - . l'absence de réponse aux agressions infectieuses
- la chute des stéroïdes en C19 et C18 responsable
 - . d'un impubérisme chez la fille
 - . d'un pseudohermaphrodisme mâle chez le garçon.

Le syndrome minéralocorticoïde et les signes qui en découlent sont suspendus par un freinage de l'hypersécrétion d'ACTH par un glucocorticoïde. Le syndrome sexuel peut être partiellement compensé par un traitement substitutif.

Tableau XXII - TEST THERAPEUTIQUE (1) Aspect clinique et électrolytique

	Posologie	Efficacité	T.A. cmd'Hg		Balance sodée		Balance K		Effets secondaires
BIGLIERI	dexaméthasone 0,5 mg x 2	9 jours	18/13	12/8	+ 141. 147 mEq/l	(-)	2,9 mEq/l	4,5mEq/l	Prise de poids 2,2 kg en 9 j. Après 2 semai nes K=6,7 - perte sel
GOLDSMITH	dexaméthasone 0,5 mg x 2	3 jours	14/10	N	+ 146 mEq/l	(-)	3,2 mEq/l	4,4mEq/l	
MALLIN	dexaméthasone 0,375 mg x 3	4 semaines	15/10	12/8	+ 145 mEq/l	140 mEq/l	2,8 mEq/l	5 mEq/l	Prise de poids 10 kg en 4 mois. Aspect cushingoi de : 0,25 mg 3 fois/se maine mais effet insuffi sant donc ↗ de la poso- logie
MALLIN	dexaméthasone 0,375 mg x 3	4 mois	14/10	11,5/ 8,5	+ 141 mEq/l	142 mEq/l	3,1 mEq/l	5,8mEq/l	+ 8 kg en 4 mois. As- pect cushingoi - dou leurs d'estomac
MILLS	dexaméthasone 2,2 mg/24 h	13 jours	22/12	N	+	-	-	+	
NEW	dexaméthasone 2 mg/j 6 jours puis 8 mg/j	4 jours	15/9	15/9	+	-	-	+	
KONDO	dexaméthasone 2 mg/1 6 jours prednisolone 10 mg/l	6 jours	22/12	15.17/ 9;10	+	-	3 mEq/l	3,8mEq/l	

+ = balance positive

- = balance négative

Tableau XXII (suite) TEST THERAPEUTIQUE (1) Aspect clinique et électrolytique

	Posologie	Efficacité	T.A cm/d'Hg		Balance sodée		Balance K		Effets secondaires
MANTERO	dexaméthasone 0,5 mg x 4	10 jours	18/13	15/10	+ 140 meq/l	141 mEq/l	3,2 mEq/l	4,3 mEq/l	perte de poids 2 kg
LINQUETTE	dexaméthasone 0,5 x 3	5 mois	21.27/ 14.16	13/8			1-3 mEq/l		Aspect cushingoïde. La TA ne baisse qu'une se maine après arrêt tt.
BRICAIRE	dexaméthasone 3 mg/j 5 j puis 1 mg et 0,5 mg	1 an	22/15	12,5/ 7	+ 144 mEq/l	141 mEq/l	2,5- 2,8 mEq/l	4,2 mEq/l	
DE LANGE	dexaméthasone 0,75 mg/j	3 mois	17,5/ 12,5	11/8	+ 142- 148mEq/ l	140 mEq/l	2,5- 3 mEq/ l	4,4 mEq/l	avec 3 mg/j perte de poids 2 kg en 5 j. Urée 0,95 g/l
TRONCHETTI	dexaméthasone 1 mg IV puis 0,5 mg/j		19/12	N	+	-	1,24 mEq/l	N	
TOURNIAIRE	dexaméthasone 8 mg/j	15 jours	17/11	13/11	+ 145 mEq/l	141 mEq/l	2,6 mEq/l	6,1 mEq/l	hyperkaliémie- urée : 1,12 g/l- idem avec 3 mg/j; avec 0,25 mg/j freinage insuffisant
Notre observation	cortisone 20 mg puis hydrocorti sone 20 mg	4 mois 1/2	17/11	12/9	+ 146 mEq/l	140 mEq/l	2,7 mEq/l	3,9 mEq/l	Prise de poids + 10 kg Normalisation sous régime hyposodé

+ = balance positive

- = balance négative.

Tableau XXIII - TEST THERAPEUTIQUE - (2) - Glucocorticoïdes et ACTH

	Cortisol plasmatique		Prégnantriol urinaire		ACTH		Corticostéroïdes plasmatiques		17 OHCS urinaires		17 céto urinaires	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Valeurs normales	13,7	µg/100	0,1 à 1	mg/24h	< 100	pg/ml	12 ± 5	µg/100	4 à 7	mg/24h	6 à 18	mg/24h
MILLS	2,7	0,9										
NEW			1,3 à 1,9	1,6					2,3 à 3,7	1,3	3,4 à 6	3,7 et 1,6
KONDO	3,6 à 5,3	1,5										
MANTERO							48	0				
BRICAIRE			0,1	non dosable					3,4	0,7	5,6	non dosable
DE LANGE	1,5 à 1,8	1	0,4	0,2							5	4,1
TRONCHETTI	0	0					80	1				
TOURNAIRE					170	60			1,5 à 1,7	0,64	1,0 à 2,9	1,9
Notre observation			0	< 0,1	186	59			0,43	0,52	1,82 à 2,68	2,04 et 1,09

TABLEAU XXIV -

3 - Minéralocorticoïdes

	Progesterone plasmatique		Corticostérone				DOC			
			Taux de sécrétion		THB		Taux plasmatique		taux de sécrétion	
VALEUR NORMALE	0,1 μ g/100		1 à 4 mg/ 24 h		<0,4 mg/ 24 h		<1 μ g/100		<0,5 mg/100	
	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
BIGLIERI			112	6			31	4		
GOLDSMITH	2,5	1,5	44,3	9					1,4	0,043
MILLS	0,8	0,4					14,9	<1		
NEW										
KONDO							15,7	1,2		
MANTERO										
BRICAIRE										
DE LANGE							11 à 16	7,1		
TRONCHETTI							10 à 12	0,47		
TOURNIAIRE	1,22	0,218					87	3,3		
Notre obs.					0,774	0,512				

TEST THERAPEUTIQUE

et PRA

THDOC		Prégnandiol		PRA		Aldostérone					
						Aldo urinaire		Taux de sécrétion		Taux plasmatique	
<0,1 mg/ 24 h		0,1 à 1 mg/ 24 h		40 à 100ng/ 100 l/3h 9 + 7 ng/l/ mn 20 à 80 mcg/ l/mn 250 + 50 ng/ dl		3.15µg/ 24 h		60 à 160 µg/24 h		30 à 300 pg/ml	
avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
0,5	0,007					<1	<1				
		21	13	non dos.	26mcg/ l/mn			29	143		
								12	120		
						0,88	0,66 puis 7,1				
		9,6 à 10,9	0,5	C: 0 D:50	8,9 120 ng/dl						
0,78	0,02			0 à3	13ng/l mn	?	0,8				
		6,7	1,2								
		7,9	0,1	5	72ng/ 10ml/ 3 h	2	non dos. puis 96				
				C:5,3 D: 6	18,2 151ng/ l/mn			18	24		
0,287	0,094	6,06	0,057	1,1	8,6 ng/l/mn			37,8	181,8	C:35 D:25	32 28

- LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL -

Comme nous avons pu nous en rendre compte tout au long de cette étude, le diagnostic différentiel est constitué par les hypokaliémies avec HTA. Il ne semble pas en effet que dans la réalité, le diagnostic différentiel se pose avec les impubérismes de la jeune fille ou le pseudohermaphrodisme mâle ; on rappellera cependant que l'association de ces symptômes à l'hypokaliémie ou à l'HTA est autrement évocatrice.

Les hypokaliémies chroniques par hyperkaliurie ont fait l'objet de publications complètes auxquelles on pourra se référer (ROYER (191-192) ; et on peut distinguer :

I - LES HYPOKALIEMIES CHRONIQUES PAR HYPERKALIURIE SANS HYPERTENSION

C'est en fait un problème théorique et ce diagnostic sera rapidement éliminé.

- Les hypokaliémies secondaires.

C'est le cas :

- . des cystinoses
- . du syndrome de Toni Debré Fanconi
- . des acidoses tubulaires chroniques
- . des pyélonéphrites avec perte de potassium
- . des diarrhées chlorées congénitales.

Dans toutes ces circonstances l'hypokaliémie se trouve dans un contexte évocateur qui oriente le diagnostic.

- Les hypokaliémies primaires

. C'est essentiellement le syndrome de Bartter, mais dans ce cas, différence essentielle, la PRA et l'aldostérone sont augmentées (198 bis).

! C'est dans ce cadre que l'on doit ranger la curieuse observation de GASSEL et coll. (85) publiée en 1971 comme déficit en 17 hydroxylase. Il s'agit d'une malade de 54 ans qui présente des signes d'insuffisance surrénale, avec asthénie, hypotension, et pigmentation ; la malade avait été correctement réglée puis ménopausée et les OGE sont normaux. Elle ne présente pas d'HTA (10/10,5) mais une hypokaliémie (2,4 à 3,2 meq/l) avec hyperkaliurie due à une hyperproduction de DOC (60 mg/24 h). La raison de ce trouble hormonal est une tumeur du pôle inférieur du rein et après ablation de celle-ci, la sécrétion de corticostérone et de DOC revient à des taux normaux.

A priori, il semble s'agir d'une tumeur surrénalienne produisant en excès les minéralocorticoïdes. Mais on est troublé par le dosage du taux de sécrétion de cortisol ou THF, pratiquement nul, sans réponse ni à l'ACTH ni au test à la métopyrone aussi bien avant qu'après l'intervention.

Il est dommage que cette brève publication soit très succincte sans dosage des Cl₉, de l'aldostérone, de l'ACTH, ou des autres minéralocorticoïdes. L'interprétation est donc difficile et nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'observation équivalente. Il semble qu'il existe bien un trouble de la sécrétion de cortisol mais sans pouvoir en préciser le niveau, ni le rôle de la tumeur hyperproductrice de corticostérone.

De toute façon, on peut formellement, en l'absence d'HTA, et avec des OGE et un cycle menstruel normaux, réfuter le diagnostic proposé par l'auteur.

II - LES HYPOKALIEMIES CHRONIQUES PAR HYPERKALIURIE AVEC HYPERTENSION

Selon l'augmentation ou la diminution du taux de sécrétion de l'aldostérone on peut distinguer deux grands groupes :

a) - Les hyperaldostéronismes

- L'hyperaldostéronisme secondaire peut donner une hypokaliémie chronique avec hypertension. L'élévation de l'activité rénine plasmatique et donc de l'aldostérone, peut se rencontrer :

- . lors d'atteinte des vaisseaux du rein :
 - .. sténose congénitale d'une artère rénale,
 - .. compression artérielle rénale au cours des tumeurs rénales comme les tumeurs de Wilms,
 - .. lors des formes rénales de la périartérite noueuse
- . lors des tumeurs de l'appareil glomérulaire.

- L'hyperaldostéronisme primaire ou l'anomalie initiale est l'hyperpersécrétion d'aldostérone responsable d'une augmentation du volume plasmatique et de la rétention sodée et donc d'une diminution de l'activité rénine plasmatique.

- . Le syndrome de Conn existe sous deux formes anatomiques :
 - .. l'adénome surrénalien unilatéral responsable de l'hyperpersécrétion et dont l'ablation chirurgicale entraîne une correction de tous les symptômes cliniques ou biologiques,
 - .. l'hyperplasie surrénale bilatérale dont le diagnostic n'est porté qu'à l'intervention par la constatation d'une surrénale hyperplasiée. La surrénalectomie bilatérale corrige ces troubles.

Dans l'une comme dans l'autre forme, la symptomatologie associe :

- .. HTA
- .. hyperaldostéronisme insensible aux modifications du régime sodé,
- .. activité rénine plasmatique basse même sans restriction sodée,

- .. glucocorticoïdes, composé C19, DO₄ et B normaux,
- .. absence de réaction à un traitement avec spironolactone ou dexaméthazone.

. Un syndrome bien particulier d'hyperaldostéronisme primaire ayant l'originalité d'être corrigé par la dexaméthazone, a été décrit par SUTHERLAND (214) en 1966. Cet auteur rapporte les premiers cas chez le père et chez le fils puis NEW et PETERSON (169) l'année suivante, présentent un cas semblable rapporté d'abord à un possible déficit en 17 hydroxylase ; cependant, reprenant leur observation en 1972, les auteurs admettent l'impossibilité d'un tel diagnostic chez leur malade (171).
Il s'agit là d'un diagnostic différentiel intéressant car l'efficacité de la dexaméthazone, le syndrome d'hyperaldostéronisme avec PRA basse pourrait évoquer très facilement le diagnostic de déficit en 17 hydroxylase.

C'est ainsi que le malade de MIURA (153), présenté comme un tel déficit, rentre probablement dans ce cadre, tout comme les observations de GIEBINK (87) en 1973 chez deux frères et leur mère.

Dans tous les cas on observe (tableau XXV) :

- une HTA bénigne
- une hypokaliémie modérée avec alcalose
- une PRA basse
- une normalisation de tous ces paramètres sous traitement glucocorticoïde
- une augmentation des taux d'ACTH plasmatique pour NEW et MIURA, tandis que pour SUTHERLAND et GIEBINK ces travaux sont normaux.

. pour le malade de GIEBINK l'ACTH n'est dosé que chez la mère qui, si elle présente aussi un hyperaldostéronisme avec PRA basse corrigé par les glucocorticoïdes, a dû recevoir un traitement complémentaire à l'aldactone pour normaliser sa TA.

. pour les observations de SUTHERLAND, l'ACTH n'est dosé que chez le père et à une époque où les 17 céto sont normaux ; or ces 17 OH et ces 17 céto sont par intermittence élevés, ce qui peut correspondre à des élévations passagères d'ACTH.

. Par contre, pour le malade de MIURA où le taux d'ACTH est élevé, le dosage est réalisé après surrénalectomie.

Mais contrairement au déficit en 17 hydroxylase :

. la sécrétion d'aldostérone est élevée, inchangée après restriction sodée ou après traitement avec la spironolactone.

. les autres minéralocorticoïdes sont en principe normaux.

. Les glucocorticoïdes sont normaux ou à la limite inférieure de la normale. Leur réponse à l'ACTH est normale, exception faite de l'observation de MIURA où 17 OH et 17 céto ne sont pas stimulés ; cependant le cortisol plasmatique augmente et il faut remarquer que cette stimulation est faite après surrénalectomie ce qui peut donc diminuer les capacités de réponse des surrénales.

. les oestrogènes et les androgènes sont dans les limites de la normale et dans tous les cas le développement des OGE à la puberté s'accomplit tout à fait normalement.

Il semble donc s'agit d'un syndrome bien à part et assez homogène comme le montre le tableau XXV. Récemment NEW (167) vient de rapporter son expérience sur 80 enfants dont l'HTA est dépistée de façon systématique, vingt présentent une élévation de l'ACTH plasmatique avec aldostéronurie légèrement augmentée.

. Certains ont suggéré le rôle d'un aldostérone stimulating factor mais cela n'explique pas le rôle du traitement à la dexaméthazone.

. Pour d'autres il peut s'agit d'un hyperaldostéronisme congénital : la dexaméthazone aurait ainsi une action freinatrice directe sur la synthèse de l'aldostérone. NEWTON et LARAGH (173) décrivent ainsi deux de cas de syndrome de Conn réduit par la dexaméthazone et SALTI (196) montre que chez neuf sujets avec élévation de la sécrétion d'aldostérone, sept ont une diminution de la sécrétion d'aldostérone sous traitement glucocorticoïde. Toutefois, on peut remarquer :

- .. que lors de ces observations, si on enregistre bien une chute de la sécrétion d'aldostérone, PRA n'est pas modifié.
- .. qu'on peut difficilement s'expliquer l'élévation de l'ACTH.
- .. que sur les pièces anatomiques, l'hyperplasie prédomine non pas sur la glomérulée mais sur la fasciculoréticulée.

. Enfin, un défaut de la régulation surrénalienne peut aussi être envisagé avec hypersensibilité de la glomérulée, ou au contraire défaut de sensibilité de la fasciculée, à l'ACTH : ainsi, à des taux normaux d'ACTH, la fasciculée est incapable de synthétiser les taux normaux de glucocorticoïdes, bien qu'il n'y ait aucun défaut de synthèse proprement dit, comme le montre la réponse normale à l'ACTH.

Il y aurait alors une stimulation de l'ACTH pour assurer la production de taux plasmatiques normaux, mais à cette dose, l'ACTH peut avoir aussi un effet stimulant sur la glomérulée, d'où élévation de l'aldostérone plasmatique. L'administration de dexaméthazone interrompt alors la stimulation de l'ACTH, provoquant la correction de tous les troubles.

Dans ce sens, on remarquera :

- .. qu'effectivement les glucocorticoïdes, même avec un taux d'ACTH élevé, sont bas, bien qu'il n'y ait pas de troubles de la synthèse.
- .. que dans le cas de MIURA, à la suite de la surrénalectomie, l'aldostérone reste élevée tandis que le cortisol et les 17 céto sont bas malgré une stimulation accrue d'ACTH. Ils semblent d'ailleurs sécrétés au maximum et sans stimulation à l'ACTH.
- .. qu'anatomiquement dans les deux cas où l'on dispose de pièces, c'est la fasciculée qui a un aspect hyperplasié ou nodulaire.

Tableau XXV - SYNDROME DE SUTHERLAND

Observations		NEW	SUTHERLAND		MIURA	GIEBINK	
Sexe		♂	♂	♂	♀	♂	♂
HTA		+	+	+	+	+	+
Puberté		+	+	+	+	+	+
Kaliémie		↓	↓	↓	↓	↓	↓
Aldo		↑	↑	↑	↑	↑	↑
PRA		↓	↓	↓	↓	↓	↓
Miné- ralocorti- coïdes	DOC				normale		
	B	normale	normale	normale	↑	normale	↓
Glucocorticoïdes		limite inf normale	normaux	normaux	limite inf normale	normaux	normaux
Corticoïdes C ₁₉		normaux	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux
ACTH		↑	normal		↑	normal	
Test synacthène	Aldo	↑	↑	↑	↑		
	Gluko	↑	↑	↑	↑		
Traitement avec Dexaméthasone	T.A	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	ACTH				↓		
	PRA	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	ALDO	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	GLUCO	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ANAPATH			Surréna- le avec no- dules de type fas- ciculé		Hyperpla- sie géné- ralisée (surtout fascicu- lée et réticu- lée)		

On n'est pas sans être troublé par les observations de SUTHERLAND et GIEBINK : dans la première, alors que le prégnantriol est normal, 17 OH et 17 céto sont élevés par intermittence ; dans la seconde, lors du traitement à la dexaméthazone, alors que le cortisol est normal, 17 céto et KGS sont élevés épisodiquement.

Il est possible de se demander si l'on ne dose pas ainsi un stéroïde anormal sécrété aux dépens des stéroïdes normaux. A ce sujet, on rappellera que NEW (172) a rapporté le cas d'un enfant avec HTA et hypokaliémie freinable par la dexaméthazone, où il existait dans la chromatographie des 17 céto, un pic anormal pouvant correspondre à un tel stéroïde inconnu. En fait, il ne semble pas qu'ultérieurement ce pic ait été retrouvé. WERDER et Coll. (232 bis) émettent la même hypothèse chez un de leurs malades.

Remarquons que dans ce syndrome le caractère familial est accentué puisque pour deux auteurs (GIEBINK et SUTHERLAND) il s'agit de deux frères, avec en outre pour le premier atteinte de la mère et qu'aussi bien dans le cas de NEW ou de MIURA, la mère des sujets présentait une HTA apparue précocément et cédant à la dexaméthazone.

b) - Les hypoaldostéronismes à rénine basse

Associés à une hypokaliémie chronique avec HTA, ils peuvent se voir dans certaines enzymopathies :

- le déficit en 18 hydroxylase décrit par VISSER (229) et RAPPAPORT (183), mais où la puberté est normale, et où les composés F sont normaux.

- Le déficit en 11 hydroxylase mais qui se traduit :

- . par une virilisation avec élévation des 17 céto et KGS.
- . par une augmentation des composés S et de ses dérivés y compris 17 OHCS.

- L'intoxication à la glycérrhizine, substance aldostérone like, s'accompagne aussi d'une HTA avec hypokaliémie et PRA basse ; c'est ici l'interrogatoire qui oriente le diagnostic (FREYCON et coll.) (78).

- Le syndrome de Liddle, décrit en premier par ROSS, a été analysé par L. SANN (197) dans sa remarquable thèse sous le nom de pseudohyperaldostéronisme. Ce syndrome associe :

- . l'hypertension artérielle
- . l'hypokaliémie chronique souvent mal supportée avec syndrome polyuropolydypsiq, manifestations tétaniformes et anomalies électriques
- . un développement sexuel normal
- . une PRA basse
- . une hypoaldostéronémie sans anomalie des autres fonctions corticosurrénales.

Ce syndrome est remarquablement guéri par le régime sans sel et le Triamterène. Par contre, insensibilité totale à la freination par la dexaméthazone et à l'action des spironolactones.

Les auteurs envisagent donc une action tubulaire directe avec rétention de sodium provoquant une expansion du LEC et une anomalie de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. Les études des flux érythrocytaires du sodium mettent en évidence chez ces malades une augmentation des mouvements du sodium au niveau de ces cellules (GARDNER) (84).

- Il existe parallèlement des syndromes avec hypokaliémie chronique, HTA, rénine basse, insensibles à la freination par la dexaméthazone, mais réagissant très favorablement à la spironolactone (SANN) (197). On évoque donc la possibilité de sécrétion d'un minéralocorticoïde inconnu.

Dans cette optique, rappelons les travaux de GUNNELS (99) et coll., qui reprenant une série de sujets avec HTA, hypokaliémie, PRA et aldostérone basse, constatent que six sur sept avaient à l'intervention un adénome. L'ablation de cet adénome est suivie de la normalisation de la TA et des signes cliniques et biologiques, ce qui semble bien prouver la sécrétion d'un minéralocorticoïde autre que l'aldostérone.

Cette hypothèse est renforcée par les travaux de WOODS (235) qui montre que l'aminogluthétinide, un inhibiteur de la stéroïdogénèse, provoque une baisse de la TA et du poids traduisant donc l'inhibition d'un minéralocorticoïde inconnu sécrété en excès.

MELBY et SPARK (147), dès 1967, trouvent que la veine surrénalienne afférente de leurs malades, contient des taux élevés de 18 OH DOC, hormone connue auparavant uniquement chez le rat.

Depuis, deux groupes d'auteurs ont fait les mêmes constatations dans des formes différentes d'HTA (BIRMINGHAM (20) - RAPPS-DAHL (182) et MELBY-DALE WILSON (146). Ils démontrent que la 18 OH DOC est une hormone ACTH dépendante.

Toutefois cette hormone a une activité minéralocorticoïde et surtout une action kaliurétique faible et il semble plutôt s'agir d'un précurseur d'un minéralocorticoïde plus actif, tout comme la 18 OHB, d'efficacité relative, est le précurseur de la puissante aldostérone.

c) - Le syndrome d'"hypertensive essentielle avec activité rénine plasmatique basse".

Il s'agit donc d'un syndrome associant HTA et baisse de PRA avec discrète hypokaliémie mais où les concentrations plasmatiques d'aldostérone et de cortisol sont normales. La dexaméthazone et la spironolactone n'ont pas d'action antihypertensive.

Ce syndrome, fréquent chez l'adulte, n'a été décrit que deux fois chez l'enfant (98 bis - 130 bis). En fait, si pour certains, ce syndrome est la conséquence de la sécrétion d'un minéralocorticoïde anormal, non identifié, rien ne permet de l'affirmer et le mécanisme exact responsable de la baisse de PRA reste inconnu.

- C O N C L U S I O N -

Le déficit en 17 α hydroxylase a été décrit pour la première fois par BIGLIERI en 1966 de façon remarquable.

Cette entité, dont la triade majeure comprend :

- HTA
- Hypokaliémie
- anomalie des organes génitaux ou retard de puberté

doit évoquer rapidement le diagnostic et peut donc se manifester dès l'enfance.

Le diagnostic évoqué est alors facile à affirmer en objectivant :

- le blocage des dérivés 17 hydroxylés
- l'accumulation des composés en amont
- l'hypersécrétion des stimulines hypophysaires, ACTH, FSH et LH.

La particularité de ce déficit enzymatique réside dans la baisse du système rénine-angiotensine et donc de l'aldostérone en apparence contradiction avec l'hypersécrétion des autres dérivés non 17 hydroxylés.

L'intérêt d'un diagnostic précoce est évident puisque un traitement glucocorticoïde réduit l'hypertension et corrige les perturbations métaboliques : on a ainsi, par un diagnostic et un traitement rapide, la possibilité de prévenir les complications inhérentes à toutes HTA.

Le Président de la Thèse

R. FRANCOIS

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 20 avr. 1976

Le Président de l'Université
Claude-Bernard LYON I.

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD

J.P. GARIN

D. GERMAIN

- B.I.B.L.I.O.G.R.A.P.H.I.E -

- 1 - ABBRECHT P.H. - VANDER J.
Effects of chronic potassium depletion on plasma renin activity.
J. Clin. Invest. 1970 - 49-1570.

- 2 - ALVAREZ M., CLOUTIER M.D., HAYLES A.B.
Mâle pseudohermaphroditism due to 17 α hydroxylase deficiency in two siblings
Pediatric Res. 1973, 7-325.

- 3 - AMES R.P. - BORKOWSKI A.J. - SILINSKI A.M. - LARAGH J.H.
Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine on blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and in cirrhosis with ascites.
J. Clin. Invest. 1965, 44-1171.

- 4 - ANTOINE B., PATTE D.
Les insuffisances rénales des déficits potassiques.
Rev. Prat. 1964, 14-2355.

- 5 - ASTRUP P.
A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1956, 8-33.

- 6 - AYRES P.J., GOULD R.P., SIMPSON S.A., TAIT J.F.
The in vitro demonstration of different corticosteroid production with in the ox adrenal gland.
Biochem. J. (abstract) 1956, 63-19 P.

- 7 - BALIKKIAN H.M., BRODIE A.H., DALE S.L., MELBY J.C., TAIT J.F.
Effect of posture on the metabolic clearance rate, plasma concentration and blood production rate of aldosterone in man.
J. Clin. Endocr. 1968, 28-1630.

- 8 - BARTTER F.C., FOURMAN P.
A non-renal effect of adrenal cortical steroids upon potassium metabolism.
J. Clin. Invest. 1957, 36-872 abstract.

- 9 - BARTTER F.C., PRONOVE P., GILL J.R., MAC CARDLE R.C.
Hyperplasia of the juxta glomerular complex with hyperaldosteronism and hypokaliemic alkalosis.
Amer. J. Med. 1962, 33-811.

- 10 - BAUMBER J.S., DAVIS J.O., JOHNSON J.A.
Increased adrenocortical potassium in association with increased biosynthesis of aldosterone.
Amer. J. Physiol. 1971, 220-1084.

- 11 - BAYARD F.
Facteurs de régulation de la sécrétion de l'aldostérone.
Société de Néphrologie. Communication libre - Réunion du 9 février 1974
- 12 - BAYARD F., COOKE C.R., TILLER D.J., BEITINS I.Z., KOWARSKI A., WALKER W.G., MIGEON C.J.
The regulation of aldosterone in anephric man
J. Clin. Invest. 1971, 50-1585.
- 13 - BEITINS I.Z., BAYARD F., KOWARSKI A., MIGEON C.J.
The effect of ACTH administration on aldosterone introduction in non salt losing congenital adrenal hyperplasia.
J. Clin. Endoc. Metab. 1972, 35-595.
- 14 - BENRAAD T.J., KLOPENBORG P.W.C.
Plasma renin activity and aldosterone secretory rate in man during chronic ACTH administration
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1970, 31-581.
- 15 - BIGLIERI E.G.
Implication of 17 Hydroxylation deficiency
In excerpta medica International Congress 1968, 184-1160.
- 16 - BIGLIERI E.G., HERRON H.A., BRUST N.
17 hydroxylation deficiency in man.
J. Clin. Invest. 1966, 45-1946.
- 17 - BIGLIERI E.G., SLATON P.E., KRONFIELD S.J., SCHAMBELAN M.
Diagnosis of an aldosterone producing adenoma in primary aldosteronism. An evaluative maneuver.
J. Amer. Med. Ass. 1967, 201-510.
- 18 - BIGLIERI E.G., SCHAMBELAN M., SLATON P.E.
Effect of adrenocorticotropin on deoxycorticosterone, corticosterone and aldosterone excretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1969, 29-1090.
- 19 - BINNION P.F., DAVIS J.O., BROWN T.C., OLIHNEY M.J.
Mechanism regulating aldosterone secretion during sodium depletion.
Amer. J. Physiol. 1965, 208-655.
- 20 - BIRMINGHAM M.K., MAC DONALD M.L., ROCHEFORT J.G.
Adrenal function in normal rats and in rats bearing regenerated adrenal glands.
Function of the Adrenal Cortex. Vol. 2 1968, 647. Edited by kw Mc KERNS New-York.
- 21 - BIRON P., CHRETIEN M., KOIW E., GENEST J.
Effect of angiotensin infusions on aldosterone and electrolyte excretion in normal subjects and patients with hypertension and adrenocortical disorders.
Brit. Med. J. 1962, 1-1569.
- 22 - BITTNER D., MAC CLEARY M.
The cupric-phena, throline chelate in the determination of monosacharides in wole blood.
Amer. Journ. Clin. Path. 1963, XI-423.

- 23 - BIZOLLON Ch. A., RIVIERE J.F., FRANCHIMONT P., FAURE A., CLAUSTRAT B.
Solid phase radio-immunoassay of plasma aldosterone.
Steroids 1974, 23-809.
- 24 - BLACK D.A.K., MILNE M.D.
Experimental potassium depletion in man.
Clin. Sci. 1952, 11-397.
- 25 - BLAIR WEST J.R., CAIN M.C., CATT K.J.
The role of the kidney in the experimental renovascular hypertension.
Circ. Res. 1970, 27 (suppl. 2) 149.
- 26 - BLAIR WEST J.R., CAIN M.C., CATT K.J., COGHLAN J.P., DENTON D.A., FUNDER J.W., SCOGGINS B.A., STOCKIGT J.R., WRIGHT R.D.
Further facets of aldosterone regulation.
Hormonal steroids (Ed. VHT James and L. Martini) 572 - Excerpta Medica - Amsterdam 1971
- 27 - BLAIR WEST J.R., COGHLAN J.P., DENTON D.A.
Evidence against an aldosterone feed-back mechanism within the adrenal gland.
Acta. Endocr. (kbh) 1962 - 41-61.
- 28 - BLAIR WEST J.R., COGHLAN J.P., DENTON D.A., SCOGGINS B.A., WINTOUR E.M., WRIGHT R.D.
The onset of effects of ACTH, angiotensine II and raised plasma potassium concentration on the adrenal cortex.
Steroids 1970, 15-433.
- 29 - BLAIR WEST J.R., GODING J.R., MUNRO J.A., PETERSON R.E., WINTOUR E.M.
Humoral stimulation of adrenocortical secretion.
J. Clin. Invest. 1962, 41-1906.
- 30 - BLAIR WEST J.R., COGHLAN J.P., DENTON D.A., GODING J.R., WINTOUR M., WRIGHT R.D.
The control of aldosterone secretion.
Rec. Prog. Hormone Res. 1963, 19-311.
- 31 - BLEDSOE T., ISLAND D.P., LIDDLE G.W.
Studies of the mechanism through which sodium depletion increases aldosterone biosynthesis in man.
J. Clin. Invest. 1966, 45-524.
- 32 - BOVIER LAPIERRE M.
Déficit congénital en 17 hydroxylase
Pédiatrie 1971, XXVI 3-337.
- 33 - BOYD J.E., MULROW P.J.
Intracellular potassium : the regulation of aldosterone production.
J. Clin. Invest. 1972, 51-1610/13a (abstract).
- 34 - BOYD J.E., MULROW P.J., PALMORE W.P., SILVA P.
Importance of potassium in the regulation of aldosterone production.
Circ. Res. 1973, Suppl. I - XXXII - 39.

- 35 - BRICAIRE H., LUTON J.P., LAUDAT P., LEGRAND J.C., TURPIN G., CORYOL P.
LEMMER M.,
A new mâle pseudohermaphrodism associated with hypertension due to a block
of 17 hydroxylase.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 35-57.
- 36 - BROWN J.J., DAVIS D.L., LEVER A.F., ROBERTSON J.I.F.
Renin and angiotensin. A survey of some aspects.
Postgrad Med. J. 1966, 42-153.
- 37 - BROWN J.J., DAVIES D.L., LEVER A.F., ROBERTSON J.I.F.
Influence of sodium loading and sodium depletion on plasma renin in man.
Lancet 1963. 2-278.
- 38 - BROWN J.J., DAVIES D.L., LEVER A.F., ROBERTSON J.I.F.
Influence of sodium deprivation and loading on the plasma renin in man.
J. Physiol.(London) 1964. 173-408.
- 39 - BROWN M.E.
Ultra micro sugar determination using 2.9 dimethyl 1.10 phenathroline hydro-
chloride (Neocuproïne).
Diabetes 1961. 60-62.
- 40 - BROWN R.D., STROTT C.A., LIDDLE G.W.
Site of stimulation of aldosterone biosynthesis by angiotensin and potassium
J. Clin. Invest. 1972. 51-1413.
- 41 - BRUNNER H.R., BAER J.E., LEDINGHAM J.G., LARAGH J.H.
The influence of potassium administration and potassium deprivation on plas-
ma renin in normal and hypertensive subjects.
J. Clin. Invest. 1970, 49-2128.
- 42 - BUNGE G.T.
Über die bedoutung des kochsalzes und das Verhalten der kalisalze in men-
schlichen organismus.
Z. Biol. 1873, 9-104.
- 43 - CANNON P.J., AMES R.P., LARAGH J.H.
Relation between potassium balance and aldosterone secretion in normal sub-
jects and in patients with hypertensive or renal tubular disease.
J. Clin. Invest. 1966, 45-865.
- 44 - CHALENDAR D.
Le test à lamétopirone en endocrinologie.
Thèse Lyon 1970.
- 45 - CHANNICK B.J., ADLIN E.V., MARKS A.D.
Suppressed plasma renin activity in hypertension.
Arch. Intern. Med. 1969, 123-131.
- 46 - COHEN E.L., CONN J.W., ROVNER D.R.
Postural augmentation of plasma renin activity and aldosterone excretion in
normal people.
J. Clin. Invest. 1967, 46-418.

- 47 - COGHLAN J.P., DOYLE A.E., JERUMS G., SCOGGINS B.A.
The effects of sodium loading and deprivation on plasma renin and urinary aldosterone in hypertension.
Clin. Sci. 1972, 42-15.
- 48 - COLEMAN T.G., GOYTON A.C.
Hypertension caused by salt loading in the dog.
Circ. Res. 1969, 25-669.
- 49 - CONN J.W.
Hypertension : the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance.
New England J. Med. 1965, 273-1135.
- 50 - CONN J.W., COHEN E.L., LUCAS E.P., MAC DONALD
Primary reninism.
Arch. Int. Med. 1972, 130-2-682.
- 51 - CONN J.W., COHEN E.L., ROVNER D.R.
Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. Distinguishing primary from secondary aldosteronism in hypertensive disease.
J. Amer. Med. Ass. 1964, 190-214.
- 52 - COOKE C.R., HORVATH J.S., MOORE M.A., BLEDSOE T., WALKER W.G.
Modulation of plasma aldosterone concentration by plasma potassium in anephric man in the absence of a change in potassium balance.
J. Clin. Invest. 1973, 52-3028.
- 53 - COPPLE P.J., DUNCAN W.Y.
Congenital hemihypertrophy and adrenal carcinoma.
Amer. J. Dis. Child. 1966, III-419.
- 54 - CORVOL P., ULMAN A., MENARD J.
Mode d'action de l'aldosterone : récepteur rénal de l'aldostérone.
Société de Néphrologie Paris, 9 février 1974.
- 54 bis - DAVID L., LGBACQ E., MACABEO V., FRANCOIS R.
17 hydroxylase deficiency in an adolescent girl.
European Society for Paediatric Endocrinology 14 th Annual Meeting - Berlin
Sept. 1975, In "Pediatr. Res". vol. 9, n° 8, 1975 - 684.
- 55 - DAVIS J.O.
The control of aldosterone secretion
Physiologist 1962, 5-65.
- 56 - DAVIS J.O.
The control of renin release.
Amer. J. Med. 1973, 55-333.
- 57 - DAVIS J.O., CARPENTIER CCJ., AYERS C.R., HOLMAN J.E., BAHN R.E.
Evidence for secretion of an aldosterone stimulating hormone by the kidney.
J. Clin. Invest. 1961, 40-684.
- 58 - DAVIS J.O., AYERS C.R., CARPENTIER C.C.J.
Renal origin of an aldosterone-stimulating hormone in dogs with thoracic canal constriction and in sodium-depleted dogs.
J. Clin. Invest. 1961, 40-1466.

- 59 - DAVIS J.O., FREEMAN R.H., JOHNSON J.A., SPIELMAN W.S.
Brief reviews : agents which block the action of renin-angiotensin systeme.
Circ. Res. 1974, XXXIV, 3-279.
- 60 - DAVIS J.O., URQUART J., HIGGINS J.T.
The effects of alteration of plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion.
J. Clin. Invest. 1963, 47-1425.
- 61 - DAVIS W.W., NEWSOME H.N., WRIGHT L.D., HAMMOND W.G., EASTON J., BARTTER F.C.
Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosteronism with hypertension, hypokaliemia and suppressed renin activity.
Amer. J. Med. 1967, 42-642.
- 62 - DE CHAMPLAIN J., GENEST J., VEYRAT R., BOUCHER R.
Factors controlling renin in man.
Arch. Intern. Med. 1966, 117-355.
- 63 - DE LANGE W.E., WEEKE A., ARTZ W., JANSEN W., DOORENBOS H.
Primary amenorrhea with hypertension due to 17 hydroxylase deficiency.
Therapie with dexamethasone and ethinyloestradiol.
Acta. Med. Scand. 1973, 193-565.
- 64 - DEANE H.W., SHAW J.H., GREER R.O.
The effect of altered sodium or potassium intake on the width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex.
Endocrinology 1948, 42-133.
- 65 - DENTON D.A., GODING J.R., WRIGHT R.D.
Control of adrenal secretion of electrolyte active steroids.
Brit. Med. J. 1959., 11-447.
- 66 - DLUHY R.G., UNDERWOOD R.H., WILLIAMS G.H.
Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man.
Effect of dietary potassium and acute potassium infusion.
J. Clin. Invest. 1972, 51-1950.
- 67 - DLUHY R.G., WOLF G.L., CHRISTLIEB A.R., HICKLER R.B., LAULER D.P.
Suppression of plasma renin activity by acute potassium chloride loading.
Circulation 1968, 38 (Suppl. 6) VI-66 abstract.
- 68 - DUNCAN L.E. Jr, LIDDLE G.W., BARTTER F.C.
The effects of changes in body sodium on extracellular fluid volume and aldosterone and sodium excretion by normal and oedematous man.
J. Clin. Invest. 1956. 35-1299.
- 69 - EISENSTEIN A.B., HARTROFT P.M.
Alterations in the rat adrenal cortex induced by sodium deficiency : steroid hormone secretion.
Endocrinology 1957. 60-634.
- 70 - ERBLER H.C.
The effect of saluretics and spironolactone on aldosterone production and electrolyte excretion in man.
Maunyn. Schmiedeberg's ARC. Pharmacol. 1974, 286-2-145.

- 70 bis - FARREL G., Mc ISAAC W.M.
Adrenoglomerulotropin
Arch. Biochem. 1961, 94-543.
- 71 - FAUCHIER J.P., REYNAUD Ph., BROCHIER M.
Rôle de la dépression potassique dans les troubles du rythme cardiaque.
Immex 1970, 1441.
- 72 - FINN F.M., WIDNELL C.C., HOFMANN K.
Localisation of an adrenocorticotrophic hormone receptor on bovine adrenal cortical membranes.
J. Biol. Chem. 1972, 247-5695.
- 73 - FOREST M.G., CATHIARD A.M., BERTRAND J.A.
Total and unbound testosterone levels in the newborn and in normal and hypogonadal children : use of a sensitive radio immuno assay for testosterone.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 36-1132.
- 74 - FORSHAM P.H., DI RAIMONDO V.C., BIGLIERI E.G., LI C.H.
METAB. 1961, 10-335.
- 75 - FOURNIER A., LAGRUE G.
Les hypertensions par bloc de la 17 hydroxylase des corticosurrénales.
Presse Med. 1971, 79-47-2122.
- 76 - FREEMAN R.H., DAVIS J.O., GOTSHALL R.W., JOHNSON J.A., SPIELMAN W.S.
The signal perceived by the macula densa during changes in renin release.
Circ. Res. 1974, XXXV 2-307.
- 77 - FRAUMENI J.F., MILLER R.W.
Association of adrenocortical neoplasms with other disorders.
J. Pediat. 1967, 70-129.
- 78 - FREYCON F., BERTRAND J., LEVRAT R., JEUNE M.
Intoxication à la réglisse avec paralysie hypokaliémique, tétanie et hypertension.
Lyon Med. 1964, 12-745.
- 79 - FUNDER J.W., BLAIR WEST J.R., COGHLAN J.P., DENTON D.A., SCOGGINS R.A.
WRIGHT RD
Effect of plasma K⁺ on the secretion of aldosterone.
Endocrinology 1969. 85-381.
- 80 - GALLAGHER T.F., YOSHIDA K., ROFFWARG H.D., FUKUSHIMA D.K., WEITZMAN E.D.
HELLMAN L.,
ACTH and cortisol secretory patterns in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 36-1058.
- 81 - GANNS D.S., CRUZ J.F., GASPER A.G.T., BARTTER F.C.
Mechanism by which potassium increases aldosterone in the dog.
Amer. J. Physiol. 1962, 202-991.
- 82 - GANN D.S., DELEA C.S., GILL J.R., THOMAS J.P., BARTTER J.C.
Contrôl of aldosterone secretion by change of body potassium in normal man.
Amer. J. Physiol. 1964, 207)104.

- 83 - GANONG W.F., BIGLIERI E.G., MULROW P.J.
Mechanisms regulating adrenocortical secretion of aldosterone and glucocorticoids.
Recent. Proc. Hormone Res. 1966, 22-381.
- 84 - GARDNER J.D., LAPEY A., SIMOPOULOS A., BRAVO E.L.
Abnormal membrane sodium transport in Liddle's syndrome
J. Clin. Invest. 1971, 50-2253.
- 85 - GASSEL W.D., GERDES H., LITTMANN K.P.
Kasnistik einer patient in mit 17 hydroxylasemangel.
Verh. Dtseh. Ges. Inn. Med. 1971, 77-1057.
- 86 - GENEST J.
Angiotensine, aldosterone and human arterial hypertension
Can. Med. Ass. J. 1961, 84-403.
- 87 - GIEBINK G.J., GOTLIN R.W., BIGLIERI E.G., KATZ F.H.
A kindred with familial glucocorticoid suppressible aldosteronism.
J. Clin. Endocr. Mrtab. 1973, 36-715.
- 88 - GILL G.N.
Mechanisms of ACTH action.
Metab. Clin. Exp. 1972, 21-571.
- 89 - GIROUD C.J.P., VENNING E.H.
Secretion of aldosterone by the zona glomerulosa of rat adrenal glands incubated in vitro.
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1956, 92-154.
- 90 - GLEEN E.M., NELSON D.H.
Clinical methode for determination of 17 hydroxycorticoids and 17 cetosteroids in urines following hydrolysis with betaglycuronidase.
J. Clin. Endocr. 1953, 13-911.
- 91 - GOLDSMITH O., SOLOMON D.H., HORTON R.
Hypogonadism and mineralocorticoid excess. The 17 hydroxylase deficiency syndrome
New. Engl. J. Med. 1967, 277-673.
- 92 - GOLDEN P.
Glucose intolerance with hypokaliema.
Diabetes 1973, 22-544.
- 93 - GRAHAME SMITH D.G., BUTCHER R.W., NEY R.L., SUTHERLAND E.W.
Adrenosine 3'5' monophosphate as the intracellular mediator of the action of adrenocorticotrophic hormone on the adrenal cortex.
J. Biol. Chem. 1967, 242-5535.
- 94 - GREEP R.O., DEANE H.W.
Cytochemical evidence for the cessation of hormone production in the glomerulosa of the rat's adrenal cortex after prolonged treatment with deoxycorticosterone acetate.
Endocrinology 1947. 40-417.

- 95 - GRIFFITHS K., GRANDT J.K., SYMINGTON T.
A biochemical investigation of the functional zonation of the adrenal cortex in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1963, 23-776.
- 96 - GRIM C., WINNACKER J., PETERS T.
Low renin "normal" aldosterone and hypertension : circadian rhythm of renin, aldosterone, cortisol and growth hormone.
J. Clin. Endocr. Metab. 1974, 39-2-247.
- 97 - GROSS F.
The renin-angiotensin system and hypertension
Ann. Int. Med. 1971, 75-777.
- 98 - GROSS F., BRUNNER H., ZIELER M.
Renin-angiotensin system, aldosterone and sodium balance.
Rec. Prog. Hormone Res. 1965, 21-119.
- 98 bis - GRUSKIN A.B., LINSHAW M., COTE M.L., FLEISHER D.S.
Low renin essential hypertension. Another form of childhood hypertension.
J. Pediat. 1971, 78-765.
- 99 - GUNNELS J.C., Mc GUFFIN W.I., ROBINSON R.R.
Hypertension, adrenal abnormalities and alterations in plasma renin activity.
Ann. Intern. Med. 1970, 73-901.
- 100 - HALES C.N., RANDLE P.J.
Immunoassay of insulin with insulin antibody.
Biochem. J. 1963, 88-137.
- 101 - HAMMERSTEIN J., ZIELSKE F., DISTLER A., WOLFF H.P.
17 hydroxylase deficiency of the gonads and adrenals in a male pseudo-hermaphrodism.
Acta Endocrin. 1973 suppl. 76.
- 102 - HANING R., TAIT J.F., TAIT S.A.S.
In vitro effects of ACTH, angiotensins, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cells.
Endocrinology 1970, 87-1147.
- 103 - HIGGINS C.B., BRUNWALD E.
The prostaglandins. Biochemical, physiologic and clinical consideration.
Amer. J. Med. 1972, 53-92.
- 104 - HIMATONGKAM T., DLUHY R.G., WILLIAMS G.H.
Potassium-aldosterone-renin interrelationships.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41-153.
- 105 - HOFMANN K., WINGENDER W., FINN F.M.
Correlation of adrenocorticotrophic activity of ACTH analogs with degree of binding to an adrenal cortical particular preparation.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1970, 67-829.
- 106 - HOLLENBERG N.K., CHENITZ W.R., ADAMS D.F., WILLIAMS G.F.
Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and renal vascular response to angiotensin II in normal man.
J. Clin. Invest. 1974, 54-34.

- 107 - HORKY K.
Hypertension caused by overproduction of mineralocorticoids.
SB LEK. 1974, 76-10-262.
- 108 - IMURA H., MATSUKURA S., MATSUYAM H., SETSUDA T., MIYAKE T.
Adrenal steroidogenic effect of adenosine 3'5' monophosphate and it's derivative in vivo.
Endocrinology 1965. 76-933.
- 109 - JOSE A., KAPLAN N.M.
Plasma renin activity in the diagnosis of primary aldosteronism failure to distinguish primary aldosteronism from essential hypertension.
Arch. Intern. Med. 1969. 123-141.
- 110 - JOSSO N.
L'hormone anti-mullerienne : une foeto proteine ?
Arch. Franc. Ped. 1975, 32-109.
- 111 - JOSSO N.
In vitro synthesis of Mullerian-inhibiting hormone by seminiferous tubules isolated from the calf fetal testis.
Endocrinology 1973, 93-829.
- 112 - JOSSO N.
Mullerian-Inhibiting activity of human fetal testicular cells deprived of germ cells by in vitro irradiation.
Pediat. Res. 1974, 8-755.
- 113 - JOSSO N., FOREST M.G.
Mullerian-Inhibiting activity : relationship to testosterone and labelled protein concentration in incubation media of calf fetal testis.
J. Ster. Biochem. 1974, 5-383.
- 114 - JOST A.
Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. Rôle des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique.
Arch. Anat. Micr. Morph. Exp. 1947, 36-271.
- 115 - KAPLAN N.M.
The biosynthesis of adrenal steroids : effects of angiotensine II, adrenocorticotropin and potassium.
J. Clin. Invest. 1965, 44-2029.
- 116 - KATS F.H., ROMFA P., SMITH J.A.
Effect of two consecutive acute stimuli on plasma aldosterone.
Acta Endocr. 1972, 71-153.
- 117 - KEIM C.R., KIRPAN J., PETERSON A.L., MURPHY B.F., HASSERT G.L., POUTSIAKA J.W.
Inhibition of angiotensine I. Initiated hemodynamic changes in anesthetized dogs by a synthetic nonapeptide.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1972, 140-149.
- 118 - KEM D.C., GOMEZ SANCHEZ C., KRAMER N.J.
Plasma aldosterone and renin activity response to ACTH infusion in dexamethasone suppressed normal and sodium depleted man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1975Q, 40-1-116.

- 119 - KERSHNAR A.K., BORUT D., KOGUT M.
17 hydroxylase deficiency mimicking testicular feminisation.
Pediat. Res. 1973, 7-329.
- 120 - KONDO
17 hydroxylase deficiency. A case complicated with testicular feminisation.
Saishin Igaku 1970, 25-2388.
- 121 - KORITZ S.B., PERON F.G.
Studies on the mode of action of adrenocorticotrophic hormone.
J. Biol. Chem. 1958, 230-343.
- 122 - LARAGH J.H.
Hypertension manual
Lancet 1974, 11-441.
- 123 - LARAGH J.H.
Potassium, angiotensine and the dual control of aldosterone secretion.
New Engl. J. Med. 1973, 289-745.
- 124 - LARAGH J.H., ANGERS M., KELLY W.G., LIEBERMAN S.
Hypotensive agents and pressor substances.
J. Amer. Med. Ass. 1960, 174-234.
- 125 - LARAGH J.H., SEALEY J., BRUNNER H.R.
The control of aldosterone secretion in normal and hypertensive man :
abnormal renin-aldosterone patterns in low renin hypertension.
Amer. J. Med. 1972, 53-529.
- 126 - LARAGH J.H., STOERK H.C.
A study of the mechanism of secretion of the sodium retaining hormone
(aldosterone).
J. Clin. Invest. 1957, 36-383.
- 127 - LEE J.B.
Natriuretic "hormone" and the renal prostaglandins.
Prostaglandins. 1972, I-55-70.
- 128 - LEE J.B., CROWSHAW K., TAKMAN B.H., ATTREP K.A., GOUGOUTAS J.Z.
Identification of prostaglandin E₂, F₂ and A₂ from rabbit kidney medulla
Biochem. J. 1967, 105-1251.
- 129 - LEFEVRE J., RACADOT A., CAPPOEN J.P., FOURLINNIE J.C., DESSAINT J.P.
LINQUETTE M.
Exploration de la fonction minéralocorticoïde au cours d'un déficit en
17 hydroxylase.
Lille Med. 1971, 16-1281.
- 130 - LEFKOWITZ R.J., ROTH J., PRICER W., PASTAN J.
ACTH receptors in the adrenal : specific binding of ACTH-I-¹²⁵ and its
relation to adenyl cyclase.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1970, 65-745.

- 130 bis - LEUMANN E.P., NUSSBERGER J., VETTER W.
Low renin essential hypertension in a child.
Hely. Paediat. Acta 1976, 30-357.
- 131 - LIDDLE G.W.
Effects of antiinflammatory steroids on electrolyte metabolism.
Ann. NY., Acad. Sci. 1959, 82-797.
- 132 - LIDDLE G.W.
Aldosterone antagonists and triamterene.
Ann. NY. Acad. Sci. 1966, 139-466.
- 133 - LIDDLE G.W., BLEDSOE T., COPPAGE W.S.
A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion.
In "BEAULIEU EE et ROBEL P". Aldosterone - Ed. Oxford : Blackwell Scientific Publications. 1964. 353.
- 134 - LIDDLE G.W., DUNCAN L.E., BARTTER F.C.
Dual mechanism regulating adrenocortical function in man.
Amer. J. Med. 1956, 21-380.
- 135 - LINQUETTE M., DUPONT A., RACADOT A., LEFEVRE J., MAY J.P., CAPPOEN J.P.
Deficit en 17 hydroxylase.
Ann. Endocrinol. 1971, 32-574.
- 136 - LORAS B., DAZORD A., ROUX H.
Study of the level of production of cortisol, corticosterone, aldosterone and desoxycorticosterone in four cases of congenital adrenal hyperplasia due to 11 hydroxylase deficiency.
Rev. Europ. Etudes Clin. Biol. 1971, XVI-585.
- 137 - LORAS B., HAOUD F., BERTRAND J.
Mesure du sodium échangeable et du taux de sécrétion d'aldostérone chez les enfants.
Compte-rendu des séances de Soc. Biol. Paris 1967. 161-2490.
- 138 - LORAS B., ROUX H., PHILIPPE M.H.
Dosage du cortisol plasmatique et urinaire par liaison compétitive aux protéines.
Ann. Endocrinol. 1970, 31-383.
- 139 - LUETSCHER J.A.
Studies of aldosterone in relation to water and electrolyte balance in man.
Rec. Prog. Horm. Res. 1956, 12-175.
- 140 - LUETSCHER J.A., CURTIS R.H.
Aldosterone : observations on the regulation of sodium and potassium balance.
Ann. Intern. Med. 1955, 43-658.
- 141 - MAC CAA R.E., MAC CAA C.S., COWLEY A.W.
Stimulation of aldosterone secretion by hemorrhage in dogs after nephrectomy and decapitation.
Circ. Res. 1973, 32-356.

- 142 - MALLIN S.R.
Congenital adrenal hyperplasia secondary to 17 hydroxylase deficiency.
Two sisters with amenorrhea, hypokaliemia, hypertension and cystic ovaries.
Ann. Intern. Med. 1969, 70.1.69.
- 143 - MANTERO F., BUSNARDO B., RIONDEL A., VEYRAT R., AUSTON M.
Arterial hypertension, hypokaliemia alkalose and pseudohermaphroditism caused by 17 hydroxylase deficiency.
Schweiz Med. Wochenschr 1971, 101-2-38.
- 144 - MARX A.J., DEANE H.W., MOWLES T.F., SHEPPARD H.
Chronic administration of angiotensin in rats ; changes in blood pressure, renal and adrenal histophysiology and aldosterone production.
Endocrinology. 1963, 73-329.
- 145 - MELBY J.C., DALE J.L., GREKIN R.J., GAUNT R., WILSON T.E.
18 hydroxy II desoxycorticosterone secretion in experimental and human hypertension.
Rec. Prog. Horm. Res. 1972, 28-287.
- 146 - MELBY J.C., DALE S.L., WILSON T.E.
18 hydroxycorticosterone in human hypertension.
Cir. Res. 1971, 28 (suppl.2) 143.
- 147 - MELBY J.C., SPARK R.F., DALE S.L.
Diagnosis and localisation of aldosterone producing adenomas by adrenal, vein catheterization.
N. Engl. J. Med. 1967, 277-1050.
- 148 - MICHELAKIS A.M., HORTON R.
The relationship between plasma renin and aldosterone in normal man.
Cir. Res. 1970, 26-27 (suppl.1) 185.
- 149 - MILLER E.D., SAMUELS A.I., HABER E., BARGER A.C.
Inhibition of angiotensin conversion in experimental renovascular hypertension.
Science 1972, 177-1108.
- 150 - MILLS I.H., TAIT A.D., GALLEY J.
Metabolism of DHEA sulfate in a patient with 17 hydroxylase deficiency.
J. Endocr. (London) 1969, 43-XLIX.
- 151 - MILLS I.H., WILSON R.J.
Another treatable cause of hypertension : steroid 17 hydroxylase deficiency.
Quart. J. Med. 1967, 36-603.
- 152 - MILLS I.H., WILSON R.J., TAIT A.D., COOPER H.R.
Steroid metabolic studies in a patient with 17 hydroxylase deficiency.
J. Endocr. (London) 1967, 38-XIX.
- 153 - MIURA K.
Adrenal 17 hydroxylase deficiency.
JAP. J. Clin. Med. 1969, 27-2612.

- 154 - MIURA K., YOSHINAGA K., GOTO K., KATSUSHINA L., MAEBASHI M., DEMURA H.
IINO M., DEMURA R., TORIKAI T.
A case of glucocorticoid responsive hyperaldosteronism.
J. Clin. Endoc. 1968, 28-1807.
- 155 - MORAN W.H., ROSENBERG J.C., ZIMMERMANN B.
The regulation of aldosterone output : significance of potassium ion.
Surg. Forum 1959, 9-120.
- 156 - MORERA A.M., SAEZ J., BERTRAND J.
Concentration des oestrogènes plasmatiques chez l'enfant.
Arch. Franc. Ped. 1972, 29-670.
- 157 - MULLER A.F., RIONDEL A.M.
L'excrétion de l'aldostérone chez le sujet normal pendant la déplétion
et la réplétion potassique.
HELV. Med. Acta. 1958, 25-547.
- 158 - MULLER A.F., RIONDEL A.M., MANNING E.C.
Effect of corticotrophin on secretion of aldosterone.
Lancet 1956, II-1021.
- 159 - MULLER A.F., VALLOTON M.B.
Mode d'action et régulation de l'aldosterone.
Schweiz Med. Wochenschr 1974, 104-26-90 J.
- 160 - MULLER J.
Aldosterone stimulation in vitro. Site of action of different aldosterone-stimulating substances on steroid biosynthesis.
Acta Endocr. (kbh) 1966, 52-515.
- 161 - MULLER J.
Alterations of aldosterone biosynthesis by rat adrenal tissue due to increased intake of sodium and potassium.
Acta Endocr. (kbh) 1968, 58-27.
- 162 - MULLER J.
Decreased aldosterone production by rat adrenal tissue in vitro due to treatment with 9 fluorocortisol, dexamethasone and adrenocorticotrophin in vivo.
Acta Endocr. (kbh) 1970, 63-1.
- 163 - MULLER J.
Steroidogenic effect of stimulators of aldosterone biosynthesis upon separate zones of the rat adrenal cortex. Influence of sodium and potassium deficiency.
Eurp. J. Clin. Invest. 1971.
- 164 - MULLER J.
Regulation of aldosterone biosynthesis.
Monograph on endocrinology. Ed. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg.
New-York 1971 - 5.
- 165 - MULLER J. HUBER R.
Effect of sodium deficiency, potassium deficiency and uremia upon the steroidogenic response of rat adrenal tissue to serotonin, potassium ions and adrenocorticotropin.
Endocrinology. 1969, 85-43.

- 166 - NEW M.I.
Male pseudohermaphroditism due to 17 hydroxylase deficiency.
J. Clin. Invest. 1970, 49-1930.
- 167 - NEW M.I.
Drug and hormone influence in childhood hypertension.
European Society for Pediatric Endocrinology ; 14th meeting annual.
Berlin 1975.
- 168 - NEW M.I., MILLER B., PETERSON R.E
Aldosterone excretion in normal children and in children with adrenal hyperplasia.
J. Clin. Invest. 1966, 43-3-412.
- 169 - NEW M.I., PETERSON R.E.
A new form of congenital adrenal hyperplasia.
J. Clin. Endocr. Metab. 1967, 27-300.
- 170 - NEW M.I., PETERSON R.E.
Aldosterone in childhood.
Advances in Pediatrics. 1968. 15-III
- 171 - NEW M.I., SIEGAL E.J., PETERSON R.E.
New endocrine data in dexamethasone suppressible hyperaldosteronism.
Pediatr. Res. 1972, 6-354.
- 172 - NEW M.I., SAENGER P.H., LEVINE L.S., PETERSON R.E., CORNELL
Is there a steroid hormone capable of producing hypertension in man ?
European Society for Pediatric Endocrinology. 14th Annual meeting. Paris
1974.
- 173 - NEWTON M.A., LARAGH J.H.
Effect of corticotropin on aldosterone excretion and plasma renin in
normal subjects, in essential hypertension and in primary aldosteronism.
J. Clin. Endocr. 1968, 28-1014.
- 174 - NEY R.L.
Effects of dibutyryl cyclic AMP on adrenal growth and steroidogenic
capacity.
Endocrinology. 1969, 84-168.
- 175 - NICHOLLS M.G., ESPINER E.A., DONALD R.A.
Plasma aldosterone response to low dose ACTH stimulation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41-186.
- 176 - NORBYNBERSKY J.K., STUBBS R.D., WEST H.F.
Assesment of adrenocortical activity by assay of 17 ketogenic steroids
in urine.
Lancet 1953 I-1276.
- 177 - OELKERS W., BROWN J.J., FRASER R., LEVER A.F., MORTON J.J., ROBERTSON
J.I.S.
Sensitivation of adrenal cortex to angiotensine II in sodium-deplete man.
Circ. Res. 1974, XXXIV-I-69.

- 178 - OPARIL S., HABER E.
The renin-angiotensine system.
New Engl. J. Med. 1974 291-389.
- 179 - PEYTREMANN A., BROWN R.D., NICHOLSON W.E.
Regulation of aldosterone synthesis.
Steroids 1974, 24-4-451.
- 180 - PLAUCHU H.
Le test à l'hormone hypothalamique synthétique LH-RH en pédiatrie.
Thèse Lyon 1974.
- 181 - PODOLSKY S., BURROWS B.A., ZIMMERMAN H.J., PATTAVINA C.
Effect of chronic potassium depletion on growth hormone release in growth and growth hormone.
Excerpta Medica. Ed. A Pecile E.E. MULLER 1972 - 402.
- 182 - RAPP J.P. , DAHL L.K.
18 hydroxy desoxycorticosterone secretion in experimental hypertension in rats.
Circ. Res. 1971, Suppl. 2, 28-153.
- 183 - RAPPAPORT R., DRAY F. LEGRAND J.C., ROYER P.
Hypoaldosteronisme congénital familial par défaut de 18 OH deshydrogénase.
Ped. Res. 1968, 2-456.
- 184 - RAYFIELS E.J., ROSE L.I., DLUHY R.G., WILLIAMS G.H.
Aldosterone secretion and glucocorticoid excretory responses to I-24 ACTH(cortrosyn) in sodium depleted normal man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 36-30.
- 185 - REVILLARD J.P., MANUEL Y.
Les protéinuries. Valeur sémiologique de leur étude électrophorétique.
Ed. Camugli Vol. I, 1965.
- 186 - REVOL A., COUCHAT M.C., TOURNIAIRE J., MORNEIX R., BIZOLLON C.A., GUINET P.
Valeur de la demi-vie biologique et des taux de sécrétion du cortisol dans l'exploration corticosurrénalienne. Expérience personnelle.
Rev. Franc. Endocr. Clin. 1968, 9-283.
- 187 - ROBINSON G.A., BUTCHER R.W., SUTHERLAND E.W.
Cyclic AMP.
Academic Press. New-York 1971.
- 188 - ROSENFELD R.S., HELLMAN L., ROFFWARG H., WEITZMAN E.D., FUKUSHIMA D.K. GALLACHER T.F.
Dehydroisoandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971, 33-87.
- 189 - ROSS E.J.
Conn's syndrome due to adrenal hyperplasia with hypertrophy of zona glomerulosa, relieved by unilateral adrenalectomy.
Amer. J. Med. 1965, 39-994.

- 190 - ROUX H., LORAS R., AUDI PADERA L.
Dosage de la 17 hydroxyprogestérone plasmatique par liaison compétitive aux protéines.
Ann. Biol. Clin. 1974, 32-65.
- 191 - ROVNER D.R., CONN J.W., COHEN E.L., BERLINGER F.G., KEM D.C.
Biglieri's syndrome : unexplained by 17 hydroxylase defect alone.
J. Lab. Clin. Med. 1968, 72-1009.
- 192 - ROYER P., HABIB R., MATHIEU H.
Problèmes actuels de néphrologie infantile.
EH. Médicales - Flammarion Vol. 1 - 1963.
- 193 - ROYER P., LAMY M., FREZAL J., REY J.
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Ed. Masson - Vol. I, 1968.
- 194 - RUITTON A., TELL - DAVID M., LOCARD E.
The advantages of combined stimulation by arginine and insuline in the study of the secretion of growth hormone.
Rev. Europ. Et. Clin. Biol. 1972, 17-846.
- 195 - SAEZ J.M., DAZORD A., GALLET D.
ACTH and prostaglandin receptors in human adrenocortical tumors. Apparent modification of a specific component of the ACTH-binding site.
J. Clin. Invest. 1975, 56-536.
- 196 - SAEZ J.M., DAZORD A., MORERA A.M., BATAILLE P.
Interactions of ACTH with its adrenal receptors. Degradation of ACTH₁₋₂₄ and ACTH_{II-24}.
J. Biol. Chem. 1975, 250-1683.
- 197 - SALTI I.S., RUSE J.L., STIEFEL M., DELARUE N.C., LAIDLAW J.C.
Non tumorous "primary" aldosteronism. Type not relieved by glucocorticoid
Canad. Med. Ass. J. 1969, 101-II.
- 198 - SANN L.
Le pseudohyperaldostéronisme.
Thèse Lyon 1973.
- 198 bis - SANN L.
Données récentes sur le syndrome de Bartter.
Pédiatrie 1974, XXIX. 3.319.
- 199 - SANN L.
Etude de certaines conséquences de l'hypokaliémie chronique.
Pédiatrie. 1974, 29-217.
- 200 - SASSARD J., MILON H., GHARIB C.L., FROMENT A.
La détermination de l'activité rénine.
Cahiers Med. Lyon 1968, 449-821.
- 201 - SASSARD J., SANN L., VINCENT M.
Longitudinal study of plasma renin activity from infancy to puberty.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 40-3.

- 202 - SASSARD J., VINCENT M.
 Comparaison des dosages radioimmunologiques et biologiques de l'activité rénine du plasma.
 Clin. Chim. Acta, 1972, 41-321.
- 203 - SCHOLER D., BIRKHAUSER H., PEYTREMANN A., RIONDEL A.M., VALLOTON M.B., MULLER A.F.
 Response of plasma aldosterone to angiotensine II, ACTH and potassium in man.
 Acta Endocr. 1973, 72-293.
- 204 - SCORNIK O.A., PALADINI A.C.
 Significance of blood angiotensine levels in different experimental conditions.
 Canad. Med. Ass. J., 1964, 90-269.
- 205 - SEMPE M., SEMPE P.
 Croissance et maturation osseuse.
 Collection Théraplix. Paris 1971, Vol. 1.
- 205 bis - SHADE R.E., DAVIS J.O., JOHNSON J.A.
 Effects of arterial renal infusion of sodium and potassium on renin secretion in dog.
 Circ. Res. 1972, 31-719.
- 206 - SHARMA R.K.
 Studies on adrenocortical carcinoma of rat cyclic nucleotide phosphodiesterase activities.
 Cancer Res. 1972, 32-1734.
- 207 - SKEGGS L.T., HOCHSTRASSER H.
 Multiple automated sequential analysis.
 Clin. Chem. 1964, X-918.
- 208 - SKINNER S.L., MAC CUBBIN J.W., PAGE I.M.
 Control of renin secretion.
 Circ. Res. 1964, 15-64.
- 209 - SPARK R.F.
 Low renin hypertension and the adrenal cortex.
 New Engl. J. Med. 1972, 287-343.
- 210 - SPARK R.F., GORDON S.J., DALE S.L., MELBY J.C.
 Aldosterone production after suppression of corticotropic secretory activity.
 Arch. Intern. Med. 1968, 122-394.
- 211 - SPARK R.F., MELBY J.C.
 Hypertension and low plasma renin activity : presumptive evidence for mineralocorticoids.
 Ann. Intern. Med. 1968, 69-685.
- 212 - STACHENKO J., GIROUD C.J.P.
 Functional zonation of the adrenal cortex : site of ACTH action.
 Endocrinology 1959, 64-743.

- 213 - STACHENKO J., GIROUD C.J.P.
Further observations on the functional zonation of the adrenal cortex.
Can. J. Biochem. 1964, 42-1777.
- 214 - SUTHERLAND D.J.A., RUSE J.L., LAIDLAW J.C.
Hypertension increased aldosterone secretion and low renin activity
relieved by dexamethasone.
Canad. Med. Ass. J. 1966, 95-1109.
- 215 - SYMINGTON T.
Morphology and secretory cytology of the human adrenal cortex.
Br. Med. Bull. 1962, 18-117.
- 216 - SWANN H.G.
Pituitary-adrenocortical relationship.
Physiol. Rev. 1940, 20-493.
- 216 bis - TAGAWA H., VANDER A.J., BONJOUR J.P.
Inhibition of renin secretion by vasopression in unanesthetized sodium
deprived dogs.
Amer. J. Physiol. 1971, 220-949.
- 217 - TAN S.Y., MULROW P.J.
The contribution of the zona fasciculata and glomerulosa to plasma II
desoxycorticosterone levels in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41-126.
- 218 - THURAU K., SCHERMAN J., NAGEL W., HORSTER M., WOHL M.
Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor
regulating the function of the juxta glomerular.
Circ. Res. 1967, 21-Suppl. II-79.
- 219 - TOBIAN L.
Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension.
Physiol. Rev. 1960, 40-280.
- 220 - TOURNIAIRE J., AUDI PARERA L., LORAS B., BLUM J., CASTELNOVO P., FOREST
M.G.
Mâle pseudohermaphroditism with hypertension due to a 17 alpha hydroxyla-
tion deficiency.
Clinical Endocrinology 1976, 5, 53.
- 221 - TRONCHETTI F., MATERAZZI F., FRANCHI F., LUISI M.
Troubles surrénno-ovariens par déficits enzymatiques.
Actualités endocrinologiques (13^e série). L'expansion Ed. Paris 1973.
- 222 - TUCCI J.R., ESPINER E.A., JAGGER P.I., PAUK G.L., LAUDER D.P.
ACTH stimulation of aldosterone secretion in normal man and in patient
with chronic adrenocortical insufficiency.
J. Clin. Endocrin. Metab. 1967, 27-568.
- 223 - URQUART J., DAVIS J.O., HIGGINS J.T.
Effects of prolonged infusion of angiotensine II in normal dogs.
Amer. J. Physiol. 1963, 205-1241.

- 224 - VANDER A.J.
Control of renin release.
Physiol. Rev. 1967, 47-359.
- 225 - VANDER A.J.
Direct effects of potassium on renin secretion and renal function.
Amer. J. Physiol. 1970, 219-853.
- 226 - VAN WYK J.J., GRUMBACH M.M.
Textbook of endocrinology.
WILLIAMS R.H., SAUNDERS W.B. Company. Philadelphia 1968, 4° Edition 596.
- 227 - VENNING E.H., DYRENFURTH I., DOSSETUR J.B., BECK J.C.

Metabolism 1962, II-254.
- 228 - VEYRAT R.
Inhibition de la rénine par le potassium chez l'homme.
Helvet. Med. Acta 1967, 34-Suppl. 47-119.
- 229 - VISSER H.K.A., COST W.S.
A new hereditary defect in the biosynthesis of aldosterone.
Acta Endocrinol. 1964, 47-589.
- 230 - WALKER W.G., COOKE C.R.
Plasma aldosterone regulation in anephric man.
Kidney Int. 1973, 3-I.
- 231 - WALTON H.
Automated and manual direct methods for the determination of blood urea.
Clin. Chem. 1965, XI-624.
- 232 - WEINSTEIN R.L., KLIMAN B., NEEMAN J., COHEN R.B.
Deficient 17 hydroxylation in a corticosterone producing adrenal tumor from an infant with hemihypertrophy and visceromegaly.
J. Clin. Endocrinol. 1970, 30-457.
- 232 bis - WERDER E., ZACHMANN M., WÖLLMIN J.A., VEYRAT R., PRADER A.
Unusual steroid excretion in a child with low renin hypertension.
Res. Steroids 1975, 6, 385.
- 233 - WILLIAMS G.H., DLUHY R.G.
Aldosterone biosynthesis : interrelationship of regulatory factors.
Amer. J. Med. 1972, 53-595.
- 234 - WILLIAMS G.H., DLUHY R.G., UNDERWOOD R.H.
The relationship of dietary potassium intake to the aldosterone stimulating properties of ACTH.
Clin. Sci. (Oxf.) 1970, 39-489.
- 235 - WOODS J.W., LIDDLE G.W., STANT E.G., MICHELAKIS A.M., BRILL A.B.
Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin.
Arch. Intern. Med. 1969, 123-366.

236 - ZIERLER K.L.

Possible mechanisms of insuline action on membrane potentiel and ions fluxes.

Amer. J. Med. 1966, 40-735.

237 - ZINS G.R.

Renal prostaglandins.

Amer. J. Med. 1975, 58-I-14.

